



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**SISTEMAS PARTICIPATIVOS DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE NA  
AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO ANTIGRIPIAL**

Trabalho submetido por  
**Sara Maria Barata Moreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**outubro de 2015**



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **SISTEMAS PARTICIPATIVOS DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GRIPE NA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO ANTIGRIPIAL**

Trabalho submetido por  
**Sara Maria Barata Moreira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Doutor Luís Francisco Alexandrino Proença**

**outubro de 2015**



### **Dedicatória**

Avô e avó, sem sombra de dúvida, os meus mais que tudo, os que tornaram a minha etapa de estudante possível. E ao meu anjo da guarda, a minha mãe, que quero acreditar que de alguma forma ajudou também.



### **Agradecimentos**

Agradeço a todos os Professores que fizeram parte desta etapa no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e que devido à sua exigência tornaram este objetivo possível. Em especial agradeço ao Professor Dr. Luís Proença, pela sua orientação e disponibilidade em esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

Como não podia deixar de ser, agradeço também a todos os meus colegas no geral que acompanharam tanto os meus momentos mais árduos como os mais festivos e, principalmente, agradeço aos que se mantêm ao fim destes anos e que certamente vão continuar por perto.

E, por fim, mas não os menos importantes, agradeço aos meus avós pela educação, exigência e acima de tudo, pelo amor e apoio incondicional que sempre me deram e que sempre continuarão a dar, até que lhes seja possível.



## Resumo

A Rede Médicos-Sentinela tem elevada importância no âmbito da vigilância e epidemiologia da gripe a nível mundial. No entanto, atualmente, para além dos Sistemas Participativos tradicionais, existem também os Sistemas de monitorização *online* que, num esforço conjunto, com os países pertencentes à União Europeia, com participação ativa no Projecto I-MOVE/EuroEVA, tornam possível antecipar a composição da vacina antigripal através das informações fornecidas em estudos de eficácia da vacina antigripal.

Para além dos estudos relativamente à eficácia da vacina, estes Sistemas Participativos *online* são muito vantajosos pois transmitem a informação, à Organização Mundial de Saúde, em tempo real, de forma a ocorrer uma vigilância epidemiológica eficaz durante toda a época de gripe.

Este trabalho insere-se no âmbito da análise da importância destes Sistemas Participativos na vigilância e epidemiologia do vírus *Influenza* e na efetividade da vacina antigripal, precisamente com o objetivo de analisar as suas funções e qual o impacto das mesmas durante a época de gripe.

Palavras-chave: Sistemas Participativos, epidemiologia, vigilância, vírus *Influenza*, gripe, vacina.





## Abstract

Sentinel Surveillance System play an important role in the surveillance and epidemiology of *Influenza* worldwide. Nevertheless, there are currently some traditional Surveillance Systems and *online* monitoring Systems, that together with the EU countries, part of the I-MOVE/EuroEVA project, make possible to preview the characteristics and composition of the vaccine to be used next year. This information is provided from previous Publications on *Influenza* vaccine effectiveness.

In addition, this *online* monitoring Surveillance Systems are useful to supply real time information to World Health Organization, and thus leading to an increase in epidemiology surveillance efficacy during flu seasons.

This work aims to measure the importance of Surveillance Systems in influenza surveillance, epidemiology, and vaccine effectiveness, as well as, analyze the Surveillance Systems functions as an important tool to control seasonal or pandemic *Influenza* outbreaks.

Keywords: Surveillance Systems, epidemiology, surveillance, *Influenza* virus, flu, vaccine.



## Índice Geral

1. Introdução.....	19
1.1 Tipos de Gripe Sazonal.....	19
1.2 Sintomatologia.....	20
1.1 Transmissão e grupos de risco.....	20
1.2 Diagnóstico.....	21
1.3 Terapêutica.....	23
2. Sistemas Participativos.....	25
2.1 Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) e Rede Médicos Sentinela.....	25
2.2 <i>European Influenza Surveillance Network</i> (EISN).....	28
2.3 <i>Global Influenza Surveillance and Response System</i> (GISRS).....	29
2.4 <i>FluNet</i> .....	30
2.5 <i>InfluenzaNet</i> .....	32
2.6 <i>Google Flu Trends</i> (GFT).....	34
3. Vacinação.....	36
3.1 Efetividade da vacinação.....	38
3.1.1 2008/2009.....	39
3.1.2 2009/2010.....	41
3.1.3 2010/2011.....	<b>42</b>
3.1.4 2011/2012.....	45
3.1.5 2012/2013.....	46
3.1.6 2013/2014.....	47
3.1.7 2014/2015.....	48
4. Conclusão.....	51
5. Bibliografia.....	53



## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Distribuição dos Médicos participantes na Rede de Médicos-Sentinela, por distrito. Em A observa-se o número de Médicos de Clínica Geral que participaram e em B o número de médicos de Clínica Geral que efetivamente reportou casos <i>ILI</i> (Matias & Marinho, 2010).....	28
<b>Figura 2:</b> Localização geográfica dos laboratórios que colaboram com o <i>GISRS</i> e Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015c).....	30
<b>Figura 3:</b> Tipo e Subtipo de vírus <i>Influenza</i> em circulação, em Portugal, na semana 1 e 2 de 2015, respetivamente (OMS, 2015d).....	32
<b>Figura 4:</b> Tipo e Subtipo de vírus <i>Influenza</i> em circulação, em Portugal, na semana 1 e 2 de 2009, respetivamente (OMS, 2015d).....	32
<b>Figura 5:</b> Percentagem de indivíduos que participou em 2011/2012 no <i>InfluenzaNet</i> comparativamente com a população de cada país. Os gráficos encontram-se divididos por faixas etárias (Cantarelli et al., 2014).....	34
<b>Figura 6:</b> Percentagem de incidência do vírus da gripe segundo o <i>GFT</i> e o <i>CDC</i> de Janeiro 2008 a Janeiro de 2013 (Copeland et al., 2013).....	35
<b>Figura 7:</b> Época gripal 2008/2009. Incidência de <i>ILI</i> em cada semana durante a época de gripe, reportada pelos Sistemas de Vigilância da Rede Médicos-Sentinela de cada país envolvido no estudo (E. Kissling et al., 2009).....	41
<b>Figura 8:</b> Época gripal 2010/2011 e número de casos <i>ILI</i> mediante a semana, nos países pertencentes ao Projecto I-MOVE/EuroEVA (Esther Kissling et al., 2011).....	45
<b>Figura 9:</b> Detecção semanal dos casos de gripe analisados por <i>RT-PCR</i> e sua classificação por tipo/subtipo durante a época 2013/2014 (Janeiro, 2015).....	48
<b>Figura 10:</b> Incidência do vírus <i>Influenza</i> em Portugal nas diferentes épocas gripais 2013/2014 e 2014/2015 (Pechirra & Guiomar, 2015).....	49



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Estratégias que podem diminuir ou aumentar a sensibilidade de um teste rápido de diagnóstico de <i>influenza</i> (QuickVue Influenza A + B Test) (adaptado de (Uyeki et al., 2009)).....	22
<b>Tabela 2:</b> Temas estudados pela Rede Médicos-Sentinela em 2007 (adaptado de (“O que se fez em 2007,” n.d.)).....	27
<b>Tabela 3:</b> Temas estudados pela Rede Médicos-Sentinela em 2013 (adaptado de ((Rodrigues et al., 2014)).....	27
<b>Tabela 4:</b> Relação entre a idade e a efetividade da vacina (adaptado de ((Sa Harper, Fukuda, Uyeki, Cox, & Bridges, 2004)).....	39
<b>Tabela 5:</b> Efetividade da vacina antigripal sazonal bruta e ajustada pelo método <i>screening</i> , sendo SG os casos de Síndrome gripal e SG+ os casos de Síndrome gripal confirmados laboratorialmente (Mo, 2012).....	44
<b>Tabela 6:</b> Efetividade da vacina antigripal sazonal bruta e ajustada pela abordagem caso-controlo teste negativo, sendo SG+ os casos de Síndrome gripal confirmados laboratorialmente (Mo, 2012).....	44





## **Lista de Abreviaturas**

ARI – *Acute Respiratory Infection*

ARN – Ácido ribonucleico

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DEP – Departamento de Epidemiologia

DGS – Direção Geral de Saúde

ECDC – Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças

EISN – *European Influenza Surveillance Network*

GIP – *Global Influenza Programme*

GISRS – *Global Influenza Surveillance and Response System*

HA – Hemaglutininas

ILI – *Influenza-like illness*

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

LNRVG – Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe

N – Neuraminidases

NAIs – Inibidores da Neuraminidase

NICs – *Nacional Influenza Centers*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNVG – Programa Nacional de Vigilância da Gripe

RT-PCR – *Reverse transcription polymerase chain reaction*

TRDIs – Testes de Diagnóstico rápido para *Influenza*



## 1. Introdução

### 1.1. Tipos de gripe sazonal

O vírus *Influenza*, pertence à família *Orthomyxoviridae* e é responsável pela doença aguda respiratória e contagiosa, também designada por gripe. É constituído por segmentos de ácido ribonucleico (ARN) que, por sua vez, vão codificar proteínas virais, sendo que as mais importantes neste vírus são as neuraminidasas e as hemaglutininas. A neuraminidase permite que ocorra libertação de novos vírus que depois vão infectar novas células e a hemaglutinina é importante, na medida em que permite que ocorra entrada de novos vírus nas células hospedeiras, através da sua ligação e, por sua vez, ocorre multiplicação dos mesmos (GripeNet, 2015b).

Atualmente conhecem-se 16 tipos de hemaglutininas e 9 tipos de neuraminidasas (GripeNet, 2015c).

Relativamente à classificação do vírus, este pode ser de tipo A, B e C, sendo que apenas os tipos A e B provocam doença significativa em humanos. Cada um dos tipos é ainda classificado em subgrupos, consoante as glicoproteínas existentes à sua superfícies que são as hemaglutininas (HA) e neuraminidasas (N). Até ao ano de 2010 conheciam-se 16 tipos de hemaglutininas e 9 tipos de neuraminidasas, sendo que, os subtipos que mais circulavam pela população eram o H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> e o H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> (tipo A). Os vírus tipo B são mais comuns nos humanos enquanto que os tipo A também circulam por outros animais como aves, porcos, cavalos, sendo que, o principal hospedeiro são as aves aquáticas (Biblioteca da OMS, 2010)

À medida que ocorre replicação, ocorrem alterações no genoma do vírus que são designadas por *antigenic shift* (mutações de uma sequência de nucleótidos no ARN do vírus) e *antigenic drift* (pequenas mutações que ocorrem durante a replicação e que se acumulam), é ainda classificado em subtipos devido a estas últimas mutações. No caso do vírus *influenza A*, conhecem-se 15 subtipos diferentes e no caso do vírus *influenza* tipo B não é categorizado em subtipos. É devido às alterações genéticas *shift* que o *influenza A* é responsável por pandemias, ao contrário do *Influenza B*, que eventualmente pode ser responsável apenas por epidemias, devido ao facto de ter menor facilidade em originar mutações (S a Harper, Fukuda, Uyeki, Cox, & Bridges, 2005).

Os vírus tipo B são mais comuns nos humanos enquanto que os tipo A também circulam por outros animais como aves, porcos, cavalos, sendo que, o principal hospedeiro são as aves aquáticas (Biblioteca da OMS, 2010).

O vírus *Influenza* está associado a elevadas hospitalizações e elevada mortalidade mesmo em pessoas com idades inferiores a 65 anos, sendo que a taxa de mortalidade por este vírus é muito superior comparativamente a outras infecções que também têm vacinas disponíveis (G. Wells, Barbara, T. DiPiro, Joseph, L. Schwinghammer, Terry, V. DiPiro, 2015). No entanto, sabe-se que 90% dos óbitos provocados por epidemias sazonais do vírus *Influenza* correspondem a pessoas com idades superiores a 65 anos. Relativamente a hospitalizações, estima-se que estas epidemias sejam responsáveis, a nível mundial, por 0,4% (Portugal) a 1,4% (Holanda) em excessos de consultas de cuidados primários (Mo, 2012).

## **1.2. Sintomatologia**

A gripe, tal como já foi referido, trata-se uma doença aguda respiratória com um período de incubação de 3 a 4 dias. Apresenta um início súbito, sendo que os sintomas iniciais incluem pico de febre (acima de 38°C), dor de cabeça, mialgias, tosse não produtiva e persistente, dor de garganta e rinite. Para além destes sinais clássicos, podem ainda ocorrer, náuseas ou vômitos e otites quando o vírus afeta as crianças. No entanto, estes sintomas acabam por desaparecer ao fim de 3 ou 7 dias, sendo que a tosse e o mal-estar podem persistir mais do que duas semanas (G. Wells, Barbara, T. DiPiro, Joseph, L. Schwinghammer, Terry, V. DiPiro, 2015). Entre os sintomas descritos, a tosse e a febre são os mais comuns em casos de gripe (Nassar Junior, Mocelin, Nunes, & Brauer, 2010).

## **1.3. Transmissão e grupos de risco**

Em Portugal, a gripe manifesta-se predominantemente no Inverno, entre Janeiro e Fevereiro e atualmente a atividade gripal encontra-se bastante elevada (Freitas, 2015).

Os hospedeiros dependem do tipo de vírus em questão. Relativamente ao vírus *influenza* tipo A, o principal hospedeiro são as aves aquáticas, sendo que também pode existir em outros animais tais como os cavalos, porcos, cavalos e focas. Já no caso do vírus *Influenza* tipo B o principal hospedeiro é o humano (Biblioteca da OMS, 2010).

Existem indivíduos que têm risco acrescido de complicações derivadas do vírus *Influenza*, independentemente de ser tipo A ou B, e incluem os adultos com idade igual ou superior a 65 anos, grávidas, recém-nascidos, crianças com menos de 2 anos e qualquer pessoa que tenha condições crónicas do foro pulmonar, cardíaco, hepático ou metabólico (Biblioteca da OMS, 2010). Para além dos referidos, a Direção Geral de Saúde recomenda ainda a vacinação de doentes imunodeprimidos e doentes com idades superiores a 6 meses, bem como os profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados em lares e outras instituições para idosos (DGS, 2015).

No caso de outras zonas do mundo, e como exemplo existe os Estados Unidos da América onde vacinação é recomendada a todas as pessoas com idades superiores a 6 meses (Karron., 2015).

Nos grupos de risco já referidos, sendo estes indivíduos mais vulneráveis, a gripe pode originar complicações e originar doenças graves, internamento e até mesmo morte, no sentido em que podem exacerbar eventuais doenças crónicas já existentes, como é o caso da asma, ou conduzir a eventuais doenças secundárias, no caso de pessoas imunodeprimidas (Nunes et al., 2011).

Foi realizado um estudo relativamente à época gripal 2010/2011 em Portugal, através de resultados obtidos pelo Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG), que mostram que a proporção de casos positivos de gripe no grupo etário das crianças em idade escolar (5-14 anos) é de 70,4%. Este valor é muito superior relativamente aos casos positivos de gripe nos grupos etários das crianças dos 0 aos 4 anos e nos idosos (> 65 anos), cujos valores são 32,4% e 19,0%, respetivamente (Pechirra, Gonçalves, Conde, Nunes, & Guiomar, 2012).

#### **1.4. Diagnóstico**

O diagnóstico do *Influenza* é realizado através do isolamento do vírus a partir de amostras nasofaríngicas, nasais ou sanguíneas, seguindo-se a identificação do seu genoma. No entanto, geralmente, o diagnóstico é realizado através da sintomatologia do doente e apenas em casos mais específicos, tais como suspeitas de vírus pandémico, hospitalizações, grávidas e em crianças com sintomas severos é que este diagnóstico definitivo é efetuado.

Os testes de diagnóstico disponíveis podem apresentar os resultados em curtas horas ou num prazo de poucos dias, sendo que a sua sensibilidade pode variar mediante

alguns fatores (ver tabela 1). Um dos fatores que aumenta bastante a sensibilidade dos mesmos é o facto da amostra ser recolhida nos primeiros 4 a 5 dias após o início da sintomatologia (GripeNet, 2015a).

A sensibilidade dos testes de diagnóstico rápido para *Influenza* (TRDIs) são superiores quando comparadas com as culturas virais. No entanto, quando comparamos estes testes rápidos ao diagnóstico do vírus por RT-PCR, verifica-se que estes têm uma sensibilidade menor, sendo possível que ocorram resultados falsos negativos e falsos positivos. No entanto, de um modo geral, têm elevada especificidade, logo o resultado é tanto mais fiável quanto maior a prevalência do vírus na população. (Uyeki et al., 2009).

Podem apresentar-se sob a forma de tira, cassete ou cartão e detetam os antígenos (proteínas) específicos do vírus. Existem TRDIs no mercado que detetam apenas *Influenza* tipo A, tipo B e outros que detetam ambos, sem fazer distinção entre os mesmos. No entanto, não têm especificidade suficiente para distinguir os vários subtipos de vírus *Influenza*, sendo que apenas determinam o tipo de vírus. Para além de serem pouco específicos, também são menos sensíveis que o diagnóstico por RT-PCR, sendo que este, deve ser o método de diagnóstico preferencial, no caso de se tratarem de doentes hospitalizados (Biblioteca da OMS, 2010).

Diminui a sensibilidade do teste	Aumenta a sensibilidade do teste
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar amostra que não é recomendada;</li> <li>• Recolher amostra após carga viral ser indetetável;</li> <li>• Manuseamento ou armazenamento incorreto dos testes após recolha da amostra.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar vários tipos de amostras (esfregaços nasofaríngeos, lavagens ou esfregaços nasais).</li> </ul>

**Tabela 1:** Estratégias que podem diminuir ou aumentar a sensibilidade de um teste rápido de diagnóstico de *influenza* (QuickVue Influenza A + B Test) (adaptado de (Uyeki et al., 2009))

## 1.5. Terapêutica

Por norma, a terapêutica da gripe não é necessária, tendo em conta que esta doença tende a evoluir favoravelmente num período inferior a uma semana, após o início da sintomatologia. Tendo isto em conta, de um modo geral, a terapêutica da gripe inclui a administração de antipiréticos, antitússicos e medidas de suporte (George, 2006).

No entanto, no caso de ocorrer uma pandemia, os fármacos com atividade antiviral têm um forte impacto tanto ao nível da prevenção (quimioprofilaxia), caso ainda não existam vacinas disponíveis, como na terapêutica para o vírus da gripe, sendo que, estas medidas devem ser implementadas nas primeiras 24 a 48 horas do início dos sintomas e, deste modo, é possível diminuir o número de internamentos hospitalares através da redução das complicações associadas a este vírus.

Existem disponíveis 2 importantes classes, sendo estas, os Inibidores da Proteína M2, como a Rimantadina e Amantadina e os Inibidores da Neuraminidase (*NAIs*) que consistem no Oseltamivir e Zanamivir.

Os Inibidores da Proteína M2 são os antivirais de primeira geração e o seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da replicação do vírus ao nível do canal de iões da membrana viral. Através deste bloqueio do canal membranal, não ocorre fusão entre o vírus e a membrana da célula hospedeira e, deste modo, não ocorre libertação do ARN para o citoplasma das células.

Apresentam frequentemente efeitos adversos ao nível do Sistema Nervoso Central, têm algumas interações medicamentosas e para além disto, 30% dos doentes cuja terapêutica inclui esta classe, adquirem resistência aos mesmos. Deste modo, estes antivirais são os menos aconselhados no caso de tratamento de gripe A.

Quanto ao mecanismo de ação do Oseltamivir e Zanamivir, estes fármacos interferem com a replicação do vírus *Influenza* tipo A e B de três formas diferentes, como o facto de dificultarem a libertação do vírus para a célula hospedeira, provocarem agregação viral e aumentarem a inativação pelas secreções respiratórias.

A sua utilização é vantajosa a vários níveis, relativamente aos Inibidores da Proteína M2, no sentido em que têm menos efeitos adversos ao nível do Sistema Nervoso Central e não são conhecidas quaisquer interações medicamentosas. Eventualmente o Oseltamivir pode desencadear náuseas, vómitos ou cefaleias e o Zanamivir, broncospasmo.

Quanto à sua efetividade também são vantajosos, dado que ambos os tipos A e B são, em grande parte, suscetíveis a estes fármacos, embora já exista alguma resistência viral, principalmente nas crianças, devido à administração de baixas concentrações de Oseltamivir (Direcção-Geral da Saúde, 2006).

Um estudo retrospectivo entre 2009 e 2014, conduzido no âmbito do Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG), teve como objetivo analisar estas possíveis resistências aos *NAIs* utilizados na terapêutica da gripe, sendo que, durante este estudo



foram detetados apenas 4 vírus tipo A com elevada redução da suscetibilidade ao Oseltamivir, que pode estar associada a outra terapêutica concomitante antiviral, doença imunossupressora ou gravidez. De um modo geral, os vírus tipo A e B são suscetíveis a ambos os NAIs, embora o B tenha uma maior suscetibilidade ao Zanamivir (Maia, Furtado, & Guiomar, 2014).

## **2. Sistemas Participativos**

A Organização Mundial de Saúde é responsável por fornecer informação acerca da forma como os Sistemas Participativos dos vários países, através do *Global Influenza Programme* (GIP). Por sua vez, o GIP é responsável pela análise de toda a informação fornecida pelos Sistemas de Vigilância existentes mundialmente.

Desta forma, a implementação da qualidade e bom funcionamento destes Sistemas Participativos, é indispensável para que exista conhecimento relativamente à epidemiologia, incidência e gravidade de sintomatologia do vírus *Influenza* (Ortiz et al., 2009). Deste modo, torna-se possível a implementação das melhores estratégias preventivas por parte da Organização Mundial de Saúde que, por sua vez, mediante estes resultados, seleciona o subtipo de vírus que vai constituir a vacina, transmite informação relativamente aos grupos de risco, características de transmissão e qual o seu impacto a nível mundial (Ruiz, 2015).

### **2.1. Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) e Rede Médicos-Sentinela**

Tem um papel fulcral na vigilância epidemiológica da gripe em Portugal e, tal como mencionado anteriormente, o PNVG participa em conjunto com a Rede Médicos-Sentinela que, por sua vez, consiste num complemento bastante valioso para este Programa Nacional de Vigilância (Janeiro, 2015).

O Departamento de Epidemiologia (DEP) do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) colabora com a Direção-Geral da Saúde (DGS) e com o Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) de forma a coordenarem o Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) que, por sua vez, é responsável pela recolha das amostras respiratórias dos doentes que se encontram abrangidos pela Rede de Médicos-Sentinela (Pechirra et al., 2012).

Deste modo, após a recolha das amostras, estas são analisadas de forma a identificar o tipo de vírus e respetivo subtipo, sendo que, o que apresentar maior prevalência em circulação é o que é isolado em, pelo menos, 51% das amostras de casos positivos de gripe (Nunes et al., 2011).

Estas amostras recolhidas pelo PNVG são semanalmente enviadas para a Rede *European Influenza Surveillance Network* (EISN) e para a *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS), que integram o Centro Europeu de Prevenção e Controlo

de Doenças (ECDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), respetivamente (Pechirra et al., 2012).

Deste modo, é possível a nível nacional, com o auxílio do PNVG, contribuir para o aumento da deteção e vigilância da gripe ao nível europeu (através de Sistemas Participativos como a *EISN* e a *GISRS*) e até mesmo mundial, através da OMS. Para além do referido, o INSA tem um papel fulcral na evolução do conhecimento relativamente a esta doença, através da sua participação em projetos de elevada importância a nível Europeu desde 2008, através do DEP e do Departamento de Doenças Infeciosas (DDI), como é o caso do I-MOVE/EuroEVA (Pechirra et al., 2012).

### Rede Médicos-Sentinela

Esta Rede surgiu na década de 80 na região de Setúbal e consiste num grupo de médicos de Clínica Geral e, recentemente, também de Medicina Familiar que, voluntariamente, notificam semanalmente casos de gripe e outras patologias como sendo a diabetes, acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio, varicela, entre outras doenças com interesse para a saúde pública. Para que isto aconteça os médicos sentinela notificam semanalmente os novos casos de doentes, que ficam inscritos numa base de dados nacional, também designados por população sob observação (“O que se fez em 2007,” n.d.). (ver figura 1)

A notificação dos casos de doença é realizada por um Médico de Família que exerça funções em Centros de Saúde e pode ser realizada através do preenchimento de uma notificação escrita com alguns dados referentes ao utente em questão e à sua sintomatologia, caso aparente ser um caso de gripe (ver em anexo). Uma outra forma de notificação de casos é através da participação em estudos-satélite de âmbito nacional ou internacional (INSA, 2015).

Através da criação desta base de dados, é possível calcular a prevalência de determinada doença e deste modo prevenir eventuais surtos, no caso da gripe. Para além do referido, esta Rede permite que exista investigação clínica, epidemiológica e em Serviços de Saúde (“O que se fez em 2007,” n.d.).

Todos os anos existe uma reunião, que inclui quer os médicos como todos os participantes e colaboradores da Rede Médicos-Sentinela, onde são propostos novos temas de estudo e analisadas as diversas bases de dados existentes. Devido a esta iniciativa, para além das vantagens já referidas, é possível que ocorra avanço a nível

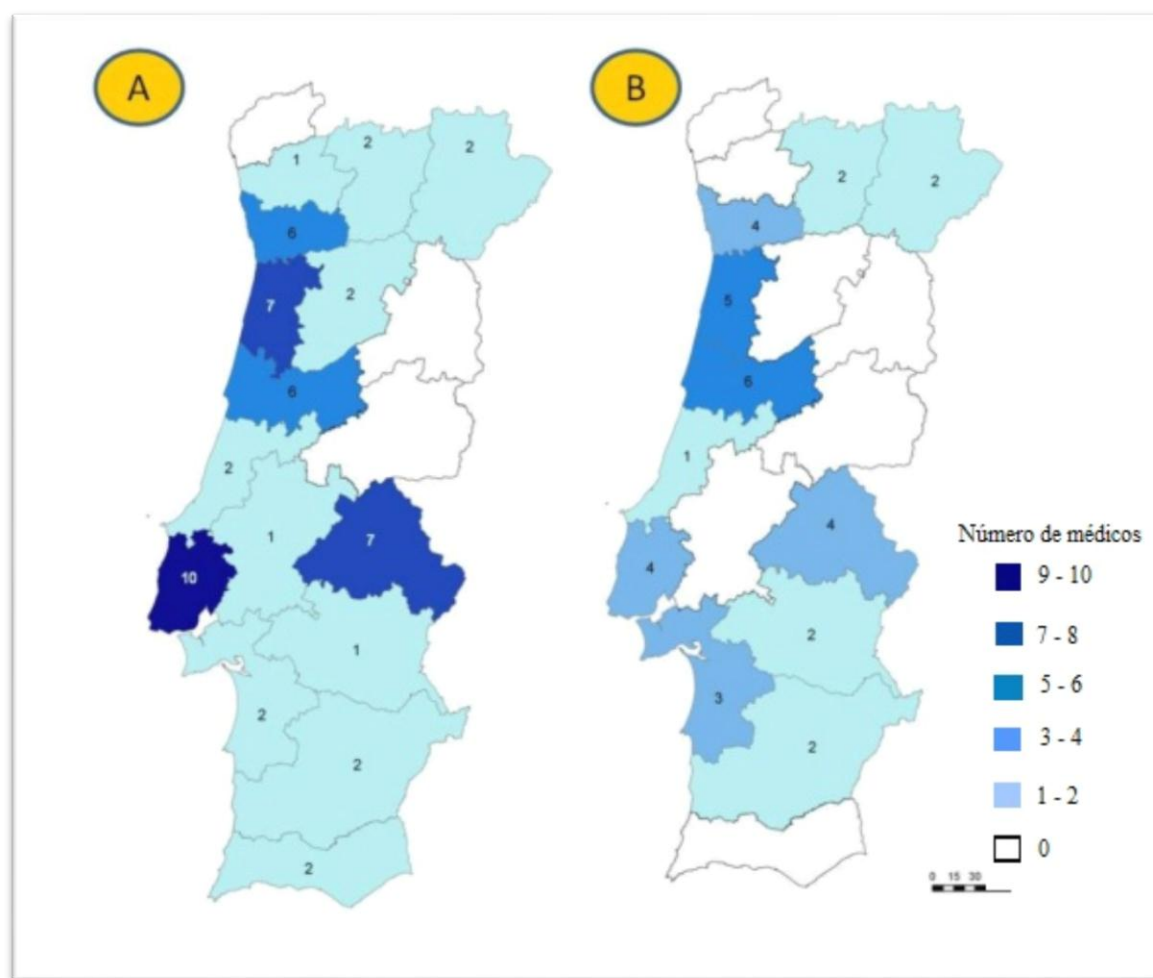
científico nas diversas áreas que são abordadas ao longo dos anos (Rodrigues, Silva, Batista, & Nunes, 2014). Nas tabelas 2 e 3 encontram-se alguns exemplos de temas abordados no ano de 2007 e 2013, respetivamente.

<b>Temas</b>
Vigilância Epidemiológica da Gripe
Diabetes Mellitus
Acidente Vascular Cerebral
Enfarte Agudo do Miocárdio
Interrupção Voluntária da Gravidez
Perfil Terapêutico da Hipertensão Arterial
Perfil Terapêutico da Úlcera Péptica e <i>H. Pylori</i>
Prescrição de Antibacterianos
Prescrição de Psicofármacos
Efetividade da Vacina Antigripal
Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

**Tabela 2:** Temas estudados pela Rede Médicos-Sentinela em 2007 (adaptado de (“O que se fez em 2007,” n.d.))

<b>Temas</b>
Síndrome Gripal
Diabetes Mellitus
Hipertensão Arterial
Insónia
Gravidez
Consulta relacionada com Depressão

**Tabela 3:** Temas estudados pela Rede Médicos-Sentinela em 2013 (adaptado de (Rodrigues et al., 2014))



**Figura 1:** Distribuição dos Médicos participantes na Rede de Médicos-Sentinela, por distrito. Em A observa-se o número de Médicos de Clínica Geral que participaram e em B o número de médicos de Clínica Geral que efetivamente reportou casos *ILI* (Matias & Marinho, 2010)

## 2.2. European Influenza Surveillance Network (EISN)

De forma geral, o PNVG integra o *EISN* que, por sua vez, é coordenada pelo *ECDC* e pelo *GISRS* (Janeiro, 2015). No caso de Portugal é o PNVG que transmite informação da Rede de Médicos-Sentinela para este Sistema Participativo. No entanto, o *EISN* engloba todos os países pertencentes à União Europeia e ainda a Noruega, Sérvia, Turquia, Suíça e Ucrânia.

Em cada um destes países, existem médicos que participam em Redes de Vigilância, semelhantes às existentes em Portugal, que todas as semanas reportam casos de *Influenza-like illness (ILI)* e *Acute Respiratory Infection (ARI)*. (Meijer et al., 2009).

Deste modo, a incidência do vírus em cada país depende bastante da regularidade com que o doente se desloca a uma consulta com um médico que pertença à Rede, de forma a serem recolhidas amostras e enviadas para o ECDC (van Noort et al., 2015).

### **2.3. *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)***

Há cerca de 60 anos que a Organização Mundial de Saúde conduz este Sistema Participativo. Também descrita em alguns artigos como *Global Influenza Surveillance Network*, após o ano de 2011 adquiriu o nome de *Global Influenza Surveillance and Response System* (Ortiz et al., 2009).

Tem como principais funções a monitorização do vírus *Influenza* relativamente à sua evolução. Consoante esta monitorização, o GISRS fornece informação atualizada a diversas áreas tais como no diagnóstico laboratorial, produção de vacinas e suscetibilidade viral. Para além do referido anteriormente, uma das principais funções deste Sistema consiste no alerta da população ao nível mundial sempre que exista algum vírus *Influenza* em circulação que tenha a capacidade de originar uma pandemia (OMS, 2015b).

No entanto, a sua capacidade de providenciar informação epidemiológica ou de alertar, no caso de se tratar de um vírus pandémico, é limitada. Em 2009 este Sistema de Vigilância era composto por 122 Centros Nacionais de Influenza em 87 países e 4 Centros de Referência e Pesquisa de Influenza colaboradores da Organização Mundial de Saúde (Ortiz et al., 2009).

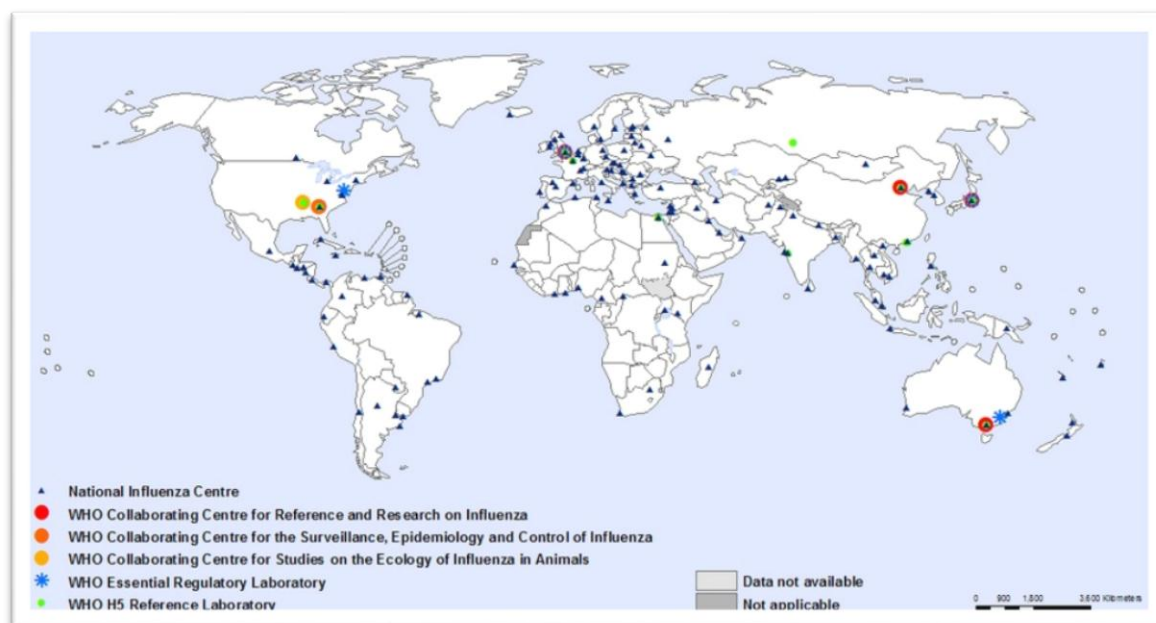
Atualmente, é composto por 138 Centros Nacionais de Influenza e 4 Centros de Referência e Pesquisa de Influenza que colabora com a Organização Mundial de Saúde e 4 Laboratórios Reguladores (OMS, 2015c).

No entanto, embora este Sistema tenha uma elevada importância a nível mundial, determinadas zonas do mundo estão pouco representadas, como é o caso de África (Ortiz et al., 2009) (ver figura 2).

Os *Nacional Influenza Centres (NICs)* são laboratórios que pertencem ao GISRS e que participam de forma ativa na transmissão de informação para o Sistema Participativo *FluNet*, em colaboração com outros laboratórios (OMS, 2014).

Estes laboratórios são os responsáveis pela análise das amostras que são recolhidas através da Rede Médicos-Sentinela e de outras fontes como sendo as amostras

recolhidas de instituições ou hospitais e, apenas deste modo, é que a *GISRS* consegue transmitir a informação à Organização Mundial de Saúde (Meijer et al., 2009).



**Figura 2:** Localização geográfica dos laboratórios que colaboram com o *GISRS* e Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015c).

## **2.4. FluNet**

Consiste numa base de dados a nível mundial que funciona como Sistema Participativo para o vírus *Influenza* desde 1996 (OMS, 2014). Deste modo, consiste na fonte de informação mais abrangente relativamente a Sistemas de Vigilância de gripe e, segundo a própria entidade, num futuro irá consistir no Sistema eletrónico mais importante, no que diz respeito à transmissão de informação a nível mundial (Kitler, Gavinio, & Lavanchy, 2002).

Os dados são fornecidos pelo *Nacional Influenza Centres (NICs)* que pertencem ao *GISRS*, por outros laboratórios que participem de forma ativa com o mesmo.

A informação fornecida é publicada *online* com bastante periodicidade, sendo que as pessoas interessadas podem consultá-la e estar ocorrente do que se passa relativamente ao assunto. Um exemplo de informação disponível é o facto de desde 7 de Setembro a 20 de Setembro do corrente ano o *GISRS* ter testado mais do que 35 084 amostras, sendo que 2 096 eram positivas para o vírus *Influenza* e dessas correspondiam 82,2% ao vírus *Influenza* tipo A e 17,8% ao vírus *Influenza* tipo B. Para além disto este *site* forneceu

ainda resultados relativamente aos subtipos de vírus existentes em circulação durante esse período de tempo (OMS, 2015a).

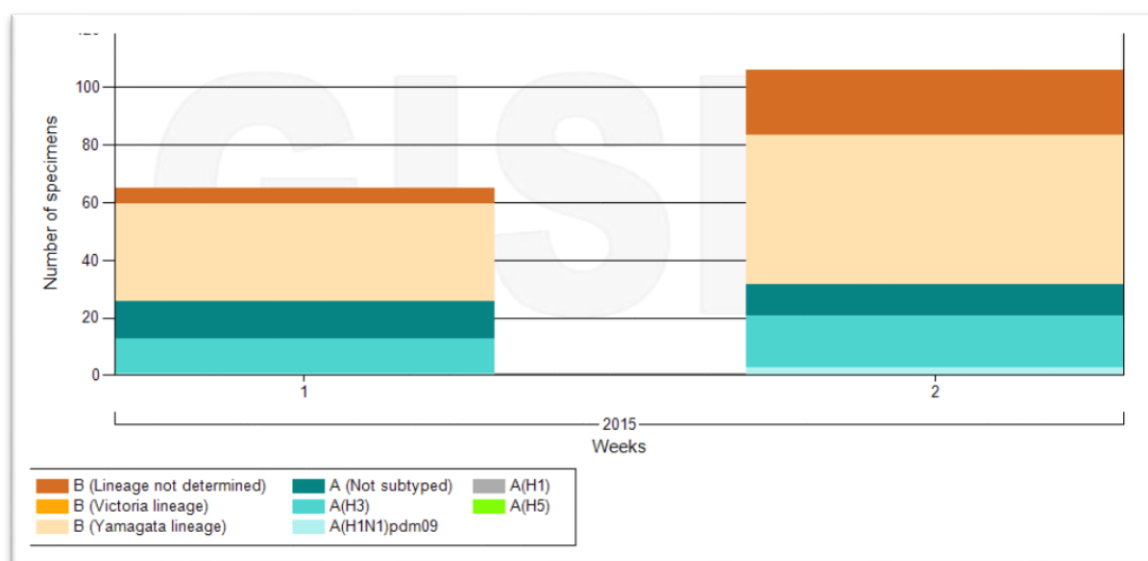
E como anteriormente referido, a informação é publicada regularmente e, como tal, através do *FluNet* é possível verificar como se encontra a circulação do vírus da gripe num determinado local do mundo e numa determinada data (ver figura 2).

No gráfico da figura 2 é possível verificar a circulação de vírus da gripe em Portugal, a partir da primeira semana de vigilância da gripe, que consistiu na semana do dia 1 de Outubro de 2015. Trata-se de uma doença sazonal e, como tal é normal que a sua incidência aumente à medida que se aproxime o Inverno, embora ainda seja demasiado cedo para retirar algum tipo de conclusões.

No entanto, em 2009 ocorreu uma pandemia devido à elevada circulação do vírus *Influenza* tipo A e, se compararmos os gráficos de 2015 e de 2009 (ver figuras 2 e 3), em Portugal podemos verificar que, pelo menos, durante a primeira e segunda semana não existe, por agora, motivo para alarmismo.

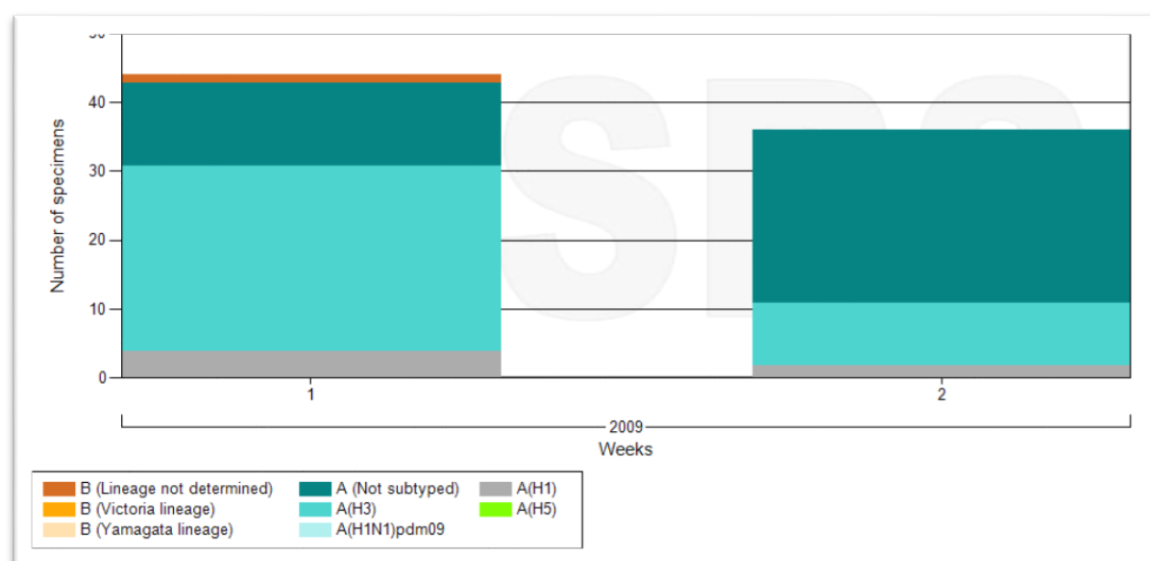
Enquanto que em 2009, durante a primeira semana já tinham sido detetados mais do que 30 casos de vírus tipo A, em 2015 pela mesma altura, existiam pouco mais de 20 casos detetados, sendo que a grande maioria de vírus em circulação são os de tipo B, o que não se verificou em 2009, quando ocorreu a pandemia.

Este Sistema Participativo, ao monitorizar o vírus da gripe ao nível mundial, auxilia a Organização Mundial de Saúde relativamente à decisão de quais as estirpes que vão constituir a vacina do ano seguinte, tanto no hemisfério norte como no hemisfério sul (Kitler et al., 2002).





**Figura 3:** Tipo e Subtipo de vírus *Influenza* em circulação, em Portugal, na semana 1 e 2 de 2015, respetivamente (OMS, 2015d)



**Figura 4:** Tipo e Subtipo de vírus *Influenza* em circulação, em Portugal, na semana 1 e 2 de 2009, respetivamente (OMS, 2015d)

## 2.5. *InfluenzaNet*

Inicialmente o *InfluenzaNet* foi concebido de forma a tornar a informação sobre o vírus da gripe mais acessível para toda a população, em particular para os estudantes que se englobavam na área da saúde (van Noort et al., 2015).

Atualmente, consiste num outro Sistema Participativo, sendo que este é de monitorização *online* e tem como vantagem o facto de recolher informação de forma direta, através de doentes que voluntariamente respondem a questionários fornecidos pelo próprio *site*, através de um endereço de correio eletrónico. Após o preenchimento do primeiro questionário, este Sistema de Vigilância relembra semanalmente, os doentes que participaram voluntariamente, para reportarem os sintomas existentes. Encontra-se operacional em Portugal desde 2005, sendo que os primeiros países a aderir foram a Noruega e Bélgica, em 2003. (“Influenzanet,” 2015).

No ano de 2014 o *InfluenzaNet*, para além dos países mencionados anteriormente, contava também com a colaboração de Itália, França, Suíça, Espanha, Irlanda e Dinamarca (Paolotti et al., 2014).

Durante a época gripal de 2011/2012 contava com 1894 participantes ativos em Portugal (van Noort et al., 2015)

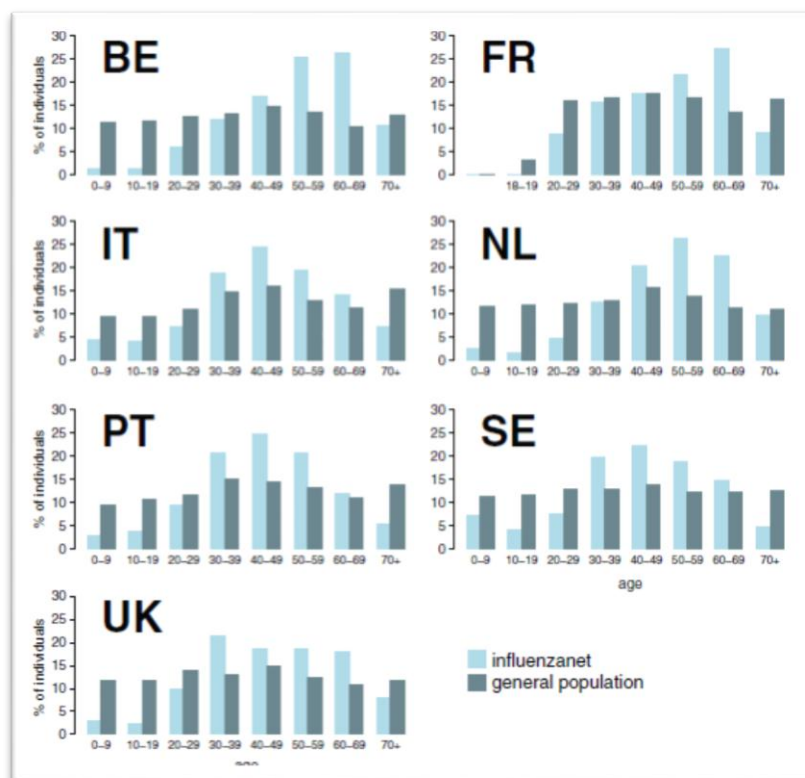
No ano corrente, os países participantes mantêm-se e este Sistema Participativo pode contar com a participação de 38590 voluntários.

Consoante o país o *InfluenzaNet* adquire outros nomes. No caso de Portugal designa-se por GripeNet ([www.gripenet.pt](http://www.gripenet.pt)), na Itália *Influweb* ([www.influweb.it](http://www.influweb.it)), no Reino Unido *Flusurvey* ([www.flusurvey.org.uk](http://www.flusurvey.org.uk)), na Suíça o acesso é [www.halsorapport.se](http://www.halsorapport.se), em França é [www.grippenet.fr](http://www.grippenet.fr), em Espanha [www.gripenet.es](http://www.gripenet.es) e na Dinamarca [www.influmeter.dk](http://www.influmeter.dk), sendo que este último país foi o último a implementar este Sistema, em 2013 (van Noort et al., 2015).

A figura 4 pretende demonstrar a percentagem de indivíduos, de cada faixa etária, que participou neste Sistema Participativo durante a época 2011/2012, sendo que, após a sua análise, podemos concluir que em Portugal, os indivíduos que mais utilizam este Sistema Participativo são os da faixa etária dos 40 aos 49 anos, sendo que dos 0 aos 20 anos existe uma menor percentagem de participação. Já em França a faixa etária que maioritariamente participa é a dos 60 aos 69 anos, o que até faz algum sentido, tendo em conta que representam um grupo de risco para a doença e a que menos participa é a dos 0 aos 20 anos, tal como acontece em Portugal e nos restantes países englobados.

A sua grande particularidade é o facto de conseguir obter informação em tempo real e, nesse sentido, permite que exista uma comparação quase imediata entre os vários países relativamente ao *ILI* durante a época da gripe.

O grande objetivo deste Sistema é que seja implementado em outros países europeus (“Influenzanet,” 2015).



**Figura 5:** Percentagem de indivíduos que participou em 2011/2012 no *InfluenzaNet* comparativamente com a população de cada país. Os gráficos encontram-se divididos por faixas etárias (Cantarelli et al., 2014).

## 2.6. Google Flu Trends (GFT)

A empresa Google foi responsável pela criação deste Sistema Participativo em 2008 e sugere que poderá ser possível informar ao nível mundial a existência de um pico de gripe numa determinada região, uma semana até 10 dias antes deste ser transmitido pelo *Centers for Disease Control and Prevention*. De momento encontra-se apenas em alguns países.

Através de pesquisas de determinadas palavras-chave realizadas pelas pessoas no *site* do Google, este Sistema publica gráficos e mapas dos países com a respetiva incidência do vírus e, deste modo, é possível verificar em tempo real se existe ocorrência de epidemias e onde se localizam geograficamente (Helft, 2008).

Estas pesquisas podem incluir, a título de exemplo “Febre”, entre outros sinónimos, dependendo da sua cultura, educação e alfabetização, sendo que isso pode constituir um viés (Carneiro & Mylonakis, 2009).

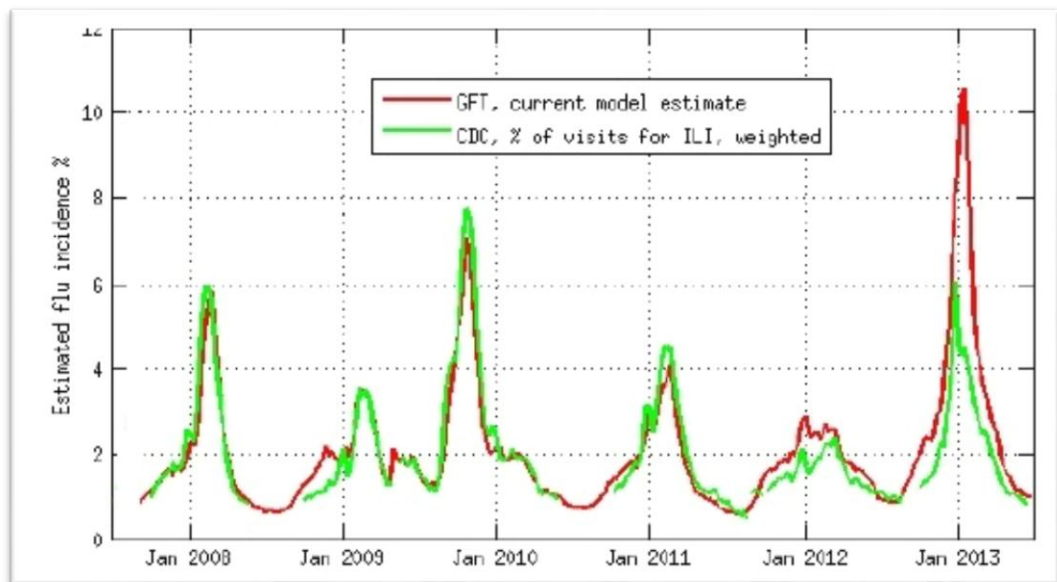
Deste modo, estudos mais recentes questionam a veracidade das informações disponibilizadas pelo *Google Flu Trends*, de tal forma, que até a própria empresa admite

necessitar de uma revisão de forma a melhorar o funcionamento deste Sistema (Santillana, Zhang, Althouse, & Ayers, 2014).

A figura 5 representa o erro existente entre a informação recolhida pelo *GFT* e disponibilizada pelo *CDC*. Através da análise deste gráfico, tendo em conta os erros demonstrados durante as várias épocas de gripe ao longo dos anos, é possível constatar que seja normal o facto desde Sistema Participativo ser alvo de algumas críticas e sujeito a revisões ao longo dos anos, de forma a melhorar o seu algoritmo de pesquisa. Embora o seu algoritmo necessite de ser revisto, trata-se de um método inovador de recolha de dados e encontra-se a ser testado pelo *CDC* nos Estados Unidos da América.

Enquanto que o *GFT* prevê as informações relativamente à gripe e acaba por funcionar em tempo real, o *CDC* utiliza como fonte de informação os resultados laboratoriais das amostras recolhidas e os seus resultados são publicados após uma a duas semanas (Carneiro & Mylonakis, 2009).

No entanto, estes Sistemas Participativos de funcionamento *online*, pelo facto de serem utilizados diretamente pelos doentes, têm a desvantagem de eventualmente estarem sujeitos a viés, o que vai afetar os resultados finais relativamente à vigilância da gripe (van Noort et al., 2015).



**Figura 6:** Percentagem de incidência do vírus da gripe segundo o *GFT* e o *CDC* de Janeiro 2008 a Janeiro de 2013 (Copeland et al., 2013).

### **3. Vacinação**

De forma a que a vacina seja eficaz, é necessário que esta corresponda com o vírus que maioritariamente se encontra em circulação naquela determinada época gripal. Desta forma a composição da mesma é formulada todos os anos, consoante as recomendações da Organização Mundial de Saúde e do *Global Surveillance Network* (E. Kissling et al., 2009).

Relativamente à profilaxia da gripe em Portugal utilizam-se vacinas mortas, também designadas por vacinas inativadas, que têm na sua constituição HA, cuja função principal é estimular o sistema imunitário da indivíduo em questão a produzir anticorpos contra as estirpes presentes na vacina (Diseases, 2006).

No entanto, existem também vacinas vivas atenuadas que consistem em suspensões para pulverização nasal, embora não sejam comercializadas em Portugal. É importante referir que estas vacinas vivas atenuadas têm algumas desvantagens, como o facto de poderem originar uma nova estirpe pandémica caso ocorra mutação do vírus (Diseases, 2006). A vacina viva atenuada é possível, em dose única, é indicada para pessoas não grávidas saudáveis entre os 2 e 49 anos (Cavaco, Manso, Rodrigues, Marques, & Marques, 2010).

Relativamente à sua eficácia, em crianças entre os 1 e 5 anos, é bastante superior às inativadas, para além do facto de serem bastante seguras, desde que estas não tenham asma ou problemas de saúde relacionados com esta patologia (Belshe et al., 2007).

Esta vacina, embora não seja comercializada em Portugal, é uma realidade nos Estados Unidos da América, sendo que deve ser disponibilizada o mais cedo possível no grupo das crianças dos 6 meses aos 8 anos, devido ao facto de necessitarem de duas doses, sendo que a segunda dose deve ser administrada 4 semanas após a primeira administração. Tal deve-se ao facto dos níveis de anticorpos induzidos pela vacina decrescerem drasticamente no organismo num espaço de 6 meses (Karron., 2015).

Para além da questão anterior, é de referenciar ainda que nos Estados Unidos da América, os centros de saúde providenciam a vacina gratuitamente a todas as pessoas, a partir dos 6 meses (Wheaton, Ferro, & Croft, 2015).

No caso de marcas comerciais como a Influvac® e a Istivac® (vacinas trivalentes inativadas comercializadas em Portugal no corrente ano), as estirpes para as quais conferem proteção são a H1N1, H3N2 e vírus *Influenza* tipo B, sendo estas MSRM e

comparticipadas em 37% (Infarmed, 2015), à exceção das pessoas com idades superiores a 65 anos que usufruem da vacina com 100% de comparticipação.

Para além destas pessoas com idades superiores a 65 anos, existem ainda mais indivíduos que se encontram englobados na vacina contra a gripe com comparticipação a 100%.

No caso de Portugal, nem todas as pessoas têm acesso gratuito à vacinação. No entanto, para além dos indivíduos com idades superiores ou iguais a 65 anos, também usufruem da vacina gratuita, os residentes em lares e em Unidades de Cuidados Continuados Integrados ou Instituições, pessoas apoiadas no domicílio por Serviços de Apoio Domiciliário com acordo de cooperação com a Segurança Social ou Misericórdias ou por equipas de enfermagem, bem como os doentes internados com patologias do foro respiratório, cardiovascular, renal, hepático, neuromuscular, hematológico, imunodeprimidos, diabéticos ou com terapêutica com salicilatos, sendo que, no caso dos doentes internados, é o médico quem decide se deve ser administrada a vacina e qual a melhor altura para a sua administração. Para além das pessoas mencionadas, também têm 100% de comparticipação os doentes em diálise crónica, profissionais de creches e profissionais de saúde pertencentes ao Sistema Nacional de Saúde e Sistema Privado que estejam, de alguma forma, em contacto direto com pessoas pertencentes aos grupos de risco (Moura, 2015).

No entanto, embora a vacina seja 37% comparticipada, nesta faixa etária, a Direção Geral de Saúde, recomenda fortemente a vacinação dos indivíduos entre os 60 e os 64 anos (DGS, 2015).

E, como tal, no dia 25 de Setembro do corrente ano, a Direção Geral de Saúde emitiu Comunicado a todos os médicos, farmacêuticos e enfermeiros relativamente à vacinação contra a gripe com a vacina trivalente que iria estar disponível para a época 2015/2016. Nesse Comunicado, referem-se as recomendações da Organização Mundial de Saúde relativamente à constituição das vacinas para o Hemisfério Norte (DGS, 2015). Tal como seria de esperar, esta mesma informação também pode ser encontrada em (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>), tanto para o Hemisfério Norte como para o Hemisfério Sul, onde a prevalência do tipo de vírus *Influenza* é diferente.

### 3.1 Efetividade da Vacinação

O Projecto *I-MOVE/EuroEVA (Influenza monitoring vaccine effectiveness during influenza seasons and pandemics in the European Union)*, existe devido à colaboração de vários países pertencentes à União Europeia, sendo que em Portugal, o INSA é quem contribui ativamente para o mesmo.

Este projeto é financiado pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC) e tem como principal função realizar estimativas relativamente à efetividade das vacinas que se encontram comercialmente disponíveis nas várias épocas gripais, independentemente de se tratarem de vacinas pandémicas ou sazonais, sendo que este estudo é realizado durante e após a época de gripe (Pechirra et al., 2012).

Estes estudos apresentam diferentes delineamentos, sendo estes *coorte*, *método screening* e caso-controlo (Mo, 2012).

A amostra utilizada nos vários países, difere nas faixas etárias, sendo que a única coisa em comum é o facto de todos os indivíduos constituírem casos positivos para o vírus, ou seja, *Influenza-like-illness (ILI)*. Em Portugal, França, Espanha, Polónia, Itália e Irlanda o estudo refere-se aos indivíduos com idades superiores a 65 anos. No caso da Hungria a amostra inclui os indivíduos com idades superiores a 60 anos e na Roménia a amostra abrange todas as faixas etárias para este estudo multicêntrico (Esther Kissling et al., 2011).

A efetividade da vacina inativada da gripe depende substancialmente do vírus em circulação que, tal como referido anteriormente, pode alterar consoante a época sazonal, sendo que também depende do sistema imunitário do indivíduo. Este é o motivo pelo qual alguns estudos analisaram populações de diferentes idades e a eficácia da vacina trivalente administrada.

A importância da administração da vacina sazonal é não só, evitar a infeção pelo vírus *Influenza* e diminuir a mortalidade, como também evitar todas as complicações associadas à doença, principalmente no que respeita ao grupo etário superior a 65 anos que eventualmente até se encontram em lares e ambientes hospitalares (Sa Harper et al., 2004).

Tendo em conta os dados apresentados na tabela (ver tabela 3), justifica-se o facto das crianças com idade inferior a 5 anos e os adultos com idade superior a 65 anos serem um grupo de risco bastante importante a ser considerado na administração da vacina sazonal, pois a probabilidade de sofrerem complicações derivadas da doença é superior a

outros grupos etários onde a efetividade da vacina é substancialmente maior (Nunes et al., 2011).

Relativamente às vacinas normais, estima-se que conseguem corresponder ao vírus que se encontra em circulação em 80-90% e, por vezes, acaba por não ser eficaz em todas as pessoas, especialmente quando se trata de pessoas imunodeprimidas, incapazes de produzir os anticorpos necessários contra as Hemaglutininas (HA) (Diseases, 2006).

A componente portuguesa relativamente ao Projecto I-MOVE designa-se por EuroEva e iniciou-se no ano de 2008 de forma a monitorizar a efetividade da vacina antes e durante a gripe sazonal, cuja amostra incluía os indivíduos com idades iguais ou superiores a 65 anos e, neste caso, também a pandémica, cuja amostra incluía todas as faixas etárias.

De forma a desenvolver um sistema sustentável, estes estudos foram conduzidos numa área onde existiam Sistemas de Redes de Médicos-Sentinela em países que eram membros da *EISN* (E. Kissling et al., 2009).

De forma a fazer parte de um protocolo comum com um desenho caso-controlo, com o apoio do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), Portugal juntou-se aos outros participantes que eram Espanha, Itália, Irlanda, França, Hungria e Roménia (Matias & Marinho, 2010).

Grupo etário	Idade	Efetividade da vacina
Crianças	1 – 5 anos	44-49%
	6 – 15 anos	74-76%
	11 – 15 anos	70-81%
Adultos	Inferior a 65 anos	70-90%
Adultos	Superior 65	30-40%

**Tabela 4:** Relação entre a idade e a efetividade da vacina (adaptado de (Sa Harper et al., 2004))

### 3.1.1. 2008/2009

Posto isto, durante esta época gripal, Portugal ainda não fazia parte do Projeto I-MOVE. No entanto, existiu um estudo piloto em alguns países de um caso controlo durante a época gripal 2008/2009.

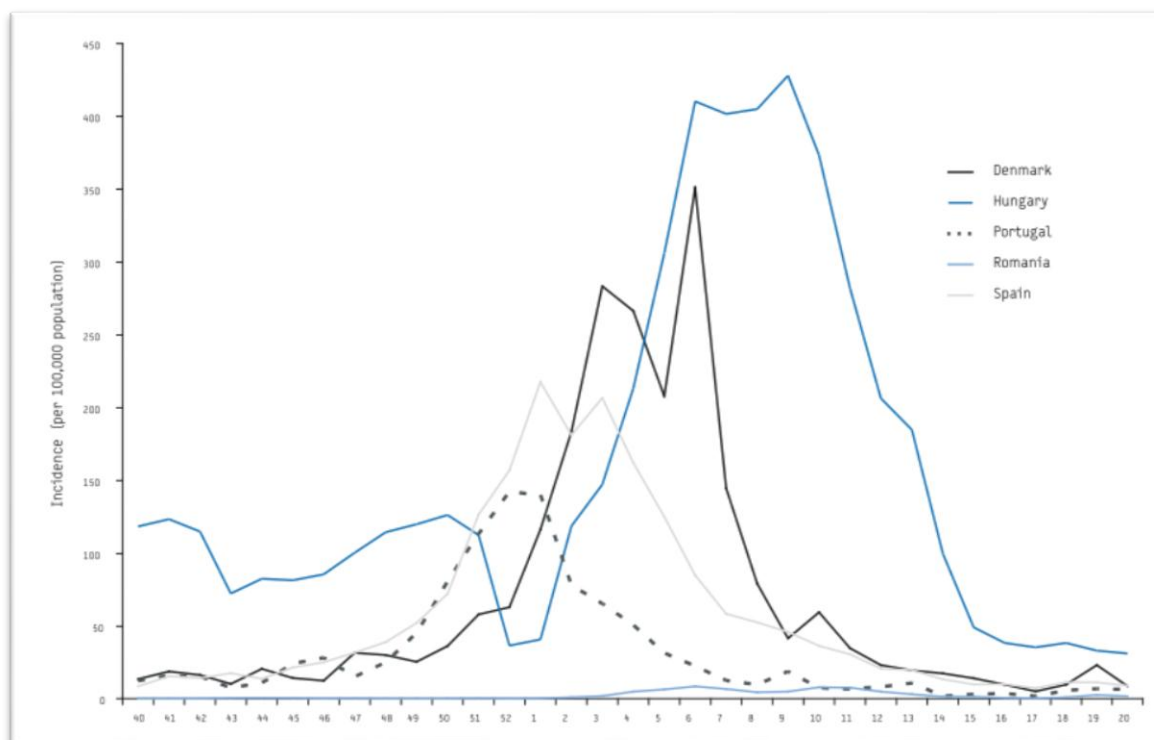
É conveniente, antes de qualquer explicação relativamente ao estudo clarificar a definição de Síndrome gripal. Em Abril de 2008, esta definição foi atualizada de forma a substituir a Decisão 2002/253/EC e originar a Decisão 2008/253/EC que, por sua vez, foi



aprovada pelo ECDC para época 2009/2010. Assim sendo, considera-se Síndrome gripal quando ocorre início súbito de sintomas e, no mínimo, 1 de 4 sintomas sistémicos, como sendo febre, mal-estar, prostração, cefaleias ou malgias. Para além do referido, também tem de estar presente, no mínimo, 1 de 3 sintomas respiratórios, tais como, a tosse, dor de garganta ou inflamação da mucosa nasofaríngea ou dificuldade respiratória. Durante a época 2009/2010 passou a considerar-se também a presença de outros sintomas, tais como arrepios e eventual contacto com um doente com gripe. Uma outra forma de diagnosticar um Síndrome gripal é por própria decisão do médico que, independentemente do número de sintomas, desde que o doente apresente manifestações clínicas, o médico pode proceder ao diagnóstico.

Já relativamente a um caso de gripe, que também vai ser um termo bastante aplicado mais à frente, define-se como todo o caso notificado cuja deteção de vírus *Influenza* em exsudado nasofaríngeico seja positivo, quer por Cultura viral ou por *RT-PCR* (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) (Guiomar & Nunes, 2010).

Relativamente a este estudo da época de 2008/2009, englobava uma amostra relativamente pequena, dado que havia 159 utentes com sintomatologia (casos *ILI*) e 216 controlos, sendo que no ano seguinte um dos grandes objetivos era aumentar consideravelmente a amostra utilizada para o estudo. Foram detetados fatores de confundimento que afetam os resultados, sendo estes negativos, no caso dos doentes de elevado risco terem probabilidades superiores de serem vacinados contra o vírus e positivos, quando a efetividade da vacina é sobrestimada nos indivíduos que administram a vacina porque são pessoas preocupadas com a saúde, embora tenham menor risco de adquirirem a doença e possíveis complicações. Este estudo englobava Portugal, Dinamarca, Hungria, Roménia e Espanha e na figura 6 encontra-se representada a incidência de *ILI*, cujas amostras foram testadas por *RT-PCR* ou por cultura de vírus (ver figura 6).



**Figura 7:** Época gripal 2008/2009. Incidência de *ILI* em cada semana durante a época de gripe, reportada pelos Sistemas de Vigilância da Rede Médicos-Sentinela de cada país envolvido no estudo (E. Kissling et al., 2009).

Verificou-se ainda que em todos os países a cobertura de vacinação era superior nos controlos, sendo que, o país que apresentou maior percentagem, tanto ao nível de casos como controlos que administraram a vacina, foi a Espanha, com 61,4% de casos *ILI* vacinados e 80,7% no caso dos controlos. Durante esta época de gripe verificou-se uma boa correspondência entre o vírus que se encontrava maioritariamente em circulação e a vacina e isso verificou-se na eficácia da vacina que, na população mais idosa, foi relativamente elevada (E. Kissling et al., 2009).

### 3.1.2. 2009/2010

Realizou-se um outro estudo durante esta época, relativamente à efetividade da vacina comercializada na época 2009-2010, que coincidiu com o primeiro ano em que Portugal participou no Projeto I-MOVE (Mo, 2012).

Neste estudo, os casos correspondiam aos indivíduos com resultados laboratoriais positivos para o vírus *Influenza* apresentavam resultados laboratoriais negativos, embora todos apresentassem sintomatologia, dado que esta amostra surgiu mediante consultas de

Medicina Geral e Medicina Familiar com Médicos pertencentes à Rede Médicos-Sentinela. Consideravam-se vacinados, os indivíduos que administrassem uma dose da vacina sazonal ou pandémica, no mínimo, 14 dias antes do início da sintomatologia, tal como na época anterior.

Durante esta época o vírus predominante em circulação era o vírus tipo A pandémico (H1N1), sendo que a amostra era constituída por 244 utentes, e que apenas 188 cumpriam os critérios de inclusão e, no entanto, dentro desta população, não foi detetado qualquer vírus sazonal. Deste modo, foi impossível estimar a efetividade da vacina sazonal. E, de igual forma, embora tenham sido detetados 4 casos positivos para o vírus pandémico, nenhuma pessoa estava vacinada para este vírus (Matias & Marinho, 2010).

Tendo isto em conta, este estudo referente à época 2009-2010 tornou-se inconclusivo, no entanto, dado que se trata de um projeto europeu multicêntrico, juntamente com o esforço dos restantes países englobados, foi possível retirar conclusões relativamente à vacina monovalente contra o H1N1.

Este estudo, incluía uma amostra de 2 902 utentes com sintomatologia (*ILI*), sendo que 31,6% apresentavam resultados laboratoriais positivos para o vírus tipo A (H1N1). Os resultados deste estudo demonstraram que a vacina monovalente pandémica conferia uma boa proteção relativamente ao vírus que se encontrava maioritariamente em circulação nesse ano. No entanto, era ainda mais eficaz no caso das pessoas com idades inferiores a 65 anos e pessoas sem qualquer doença crónica.

Quanto à vacina trivalente sazonal comercializada no ano de 2009-2010, aparentemente, não tinha qualquer eficácia relativamente ao vírus tipo A (H1N1). O facto da amostra em estudo ter poucos utentes com idades iguais ou superiores a 65 anos e poucos utentes vacinados com idades inferiores a 15 anos, foi a causa principal para não existirem resultados conclusivos relativamente à eficácia desta vacina trivalente nestas faixas etárias (Valenciano et al., 2011).

No entanto, relativamente aos óbitos provocados pela doença, verificou-se que a maior percentagem encontrava-se, em média, nos 47,6 anos (Pechirra et al., 2012).

### **3.1.3. 2010/2011**

Quanto a esta época gripal, verificou-se que até Janeiro de 2011 o vírus tipo B (linhagem Victoria) foi o que predominou em circulação, sendo que, de Janeiro em diante,

o tipo A era o vírus predominante. As faixas etárias mais afetadas pela doença foram entre os 5 e os 14 anos e a faixa etária menos afetada foi a superior a 50 anos.

Caracterizou-se por ser a época precedente à grande pandemia de 2009/2010 de gripe A (H1N1), sendo que a circulação deste vírus também predominou mas, no entanto, as suas características epidemiológicas e clínicas eram relativamente semelhantes às de uma gripe sazonal e, deste modo, este ano acabou por ser uma época de gripe clássica, embora na semana 52 a atividade gripal tenha sido considerada alta/moderada.

Caracterizou-se inicialmente pela circulação maioritária do vírus tipo B (linhagem Victoria) e mais tarde pela circulação do vírus tipo A (H1N1), sendo que este último foi detetado em 55,7% dos casos, e como já é normal desde há 20 anos atrás, acabou por ser o vírus com maior incidência durante a época de gripe.

Este estudo contou com a participação da Rede Médicos-Sentinela e com a recolha dos dados pelo Programa Nacional de Vigilância da Gripe (Pechirra et al., 2012).

Relativamente à efetividade bruta da vacina antigripal durante esta época, em Portugal, foi de 79%, delineamento caso-controlo e de 70% pelo método *screening*, sendo que após ajustamento, decresceu para 58,2% e 63,7%, respetivamente. No caso-controlo, comparou-se os casos de síndrome gripal positivo com os casos de Síndrome gripal negativo, confirmados laboratorialmente, enquanto que, no método *screening*, foi comparada a cobertura da vacina nos casos de Síndrome gripal positivo com a cobertura da vacina na população no geral. Na tabela 4 e 5 encontra-se a informação detalhada relativamente aos resultados obtidos pelos dois métodos durante este estudo. No entanto a efetividade da vacina difere mediante é utilizado o método *screening* ou o método caso-controlo teste negativo, devido ao facto de estarem associados viés em ambos. No caso do primeiro método, tratava-se de viés de seleção, pois tratava-se de uma amostra recolhida a nível nacional de unidades de alojamento com telefone fixo e móvel, sendo que, não se tratavam de indivíduos pertencentes a uma lista de utentes de médico de família. Pelo contrário, no método caso-controlo teste negativo, a amostra populacional, tanto os casos como os controlos, foram recolhidos apenas pelo médico de família, por troca de informação direta com o utente.

Este estudo consistiu uma vez mais na participação de Portugal no Projeto *I-MOVE* e contou com a participação de 58 Médicos pertencentes à Rede-Sentinela, sendo que 35 reportaram casos de Síndrome gripal, o que correspondeu a uma participação de 60% por parte desta Rede. Como tal, a amostra acabou por ser relativamente pequena, o que impossibilitou a determinação da efetividade da vacina em grupos de risco como a

população mais idosa e nos indivíduos que padeciam de, pelo menos, uma doença crónica. Ainda assim, foi possível determinar a efetividade da vacina antigripal na população no geral.

À semelhança do estudo piloto que ocorreu relativamente à época 2008/2009, durante 2010/2011, também a cobertura da vacina era superior nos controlos do que nos casos positivos (ver tabela 4), tanto para o vírus *Influenza* tipo A como tipo B. No entanto, relativamente à efetividade da vacina, verificou-se que esta era mais eficaz nos casos de *Influenza* tipo B (ver tabela 5) (Mo, 2012).

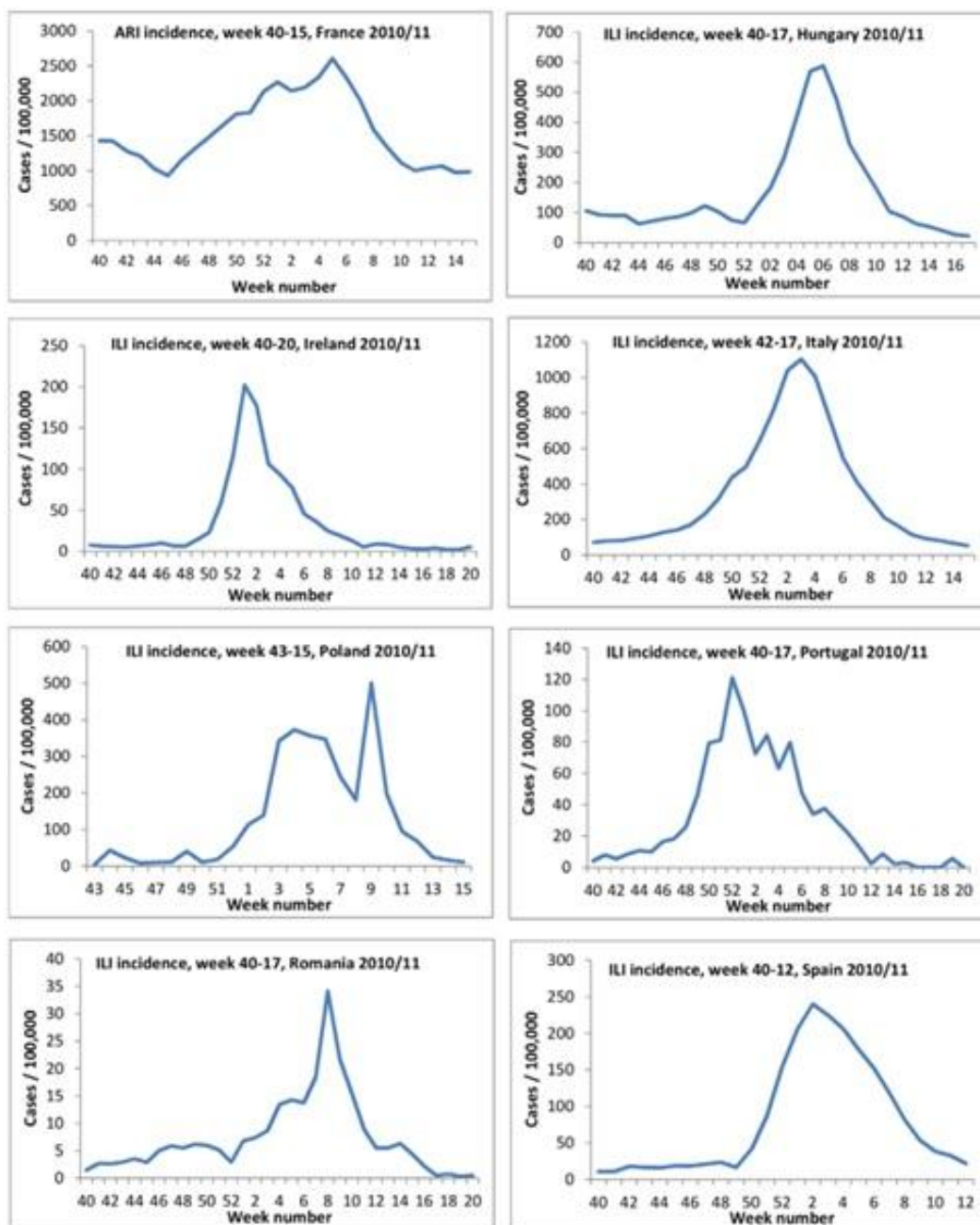
		EV <sub>bruta</sub> (%)	[IC95%]	EV <sub>ajustada</sub> * (%)	[IC95%]
SG	Total	47,3	[21,0 a 64,9]	33,3	[-3,1 a 56,8]
	0-64 anos	43,1	[4,0 a 66,3]	41,7	[-0,4 a 66,1]
	Sem doença crónica	57,5	[17,1 a 78,2]	56,2	[14,1 a 77,7]
SG+	Total	70,1	[31,7 a 86,9]	63,7	[16,5 a 84,2]
	0-64 anos	87,2	[65,3 a 95,2]	74,0	[18,2 a 91,7]
	Sem doença crónica	77,7	[29,9 a 92,9]	71,4	[22,5 a 89,4]

**Tabela 5:** Efetividade da vacina antigripal sazonal bruta e ajustada pelo método *screening*, sendo SG os casos de Síndrome gripal e SG+ os casos de Síndrome gripal confirmados laboratorialmente (Mo, 2012)

	SG+/Controlos	EV <sub>bruta</sub> (%)	[IC95%]	EV <sub>ajustada</sub> (%)	[IC95%]
Casos SG+ <sup>a</sup>	144/109	79,4	[43,4 a 93,5]	58,2	[-60,7 a 89,1]
Casos B <sup>b</sup>	73/109	86,7	[41,2 a 98,5]	75,1	[-98,3 a 96,9]
Casos A(H1N1)pdm09 <sup>c</sup>	69/83	74,2	[13,7 a 94,0]	33,7	[-254,9 a 87,6]

**Tabela 6:** Efetividade da vacina antigripal sazonal bruta e ajustada pela abordagem caso-controlo teste negativo, sendo SG+ os casos de Síndrome gripal confirmados laboratorialmente (Mo, 2012)

A figura 7 retrata a época gripal de 2010/2011 dos países abrangidos pelo Projeto I-MOVE de forma sucinta.



**Figura 8:** Época gripal 2010/2011 e número de casos *ILI* mediante a semana, nos países pertencentes ao Projecto I-MOVE/EuroEVA (Esther Kissling et al., 2011)

### 3.1.4. 2011/2012

Durante este ano, foram reportados um total de 962 casos de Síndrome gripal, sendo considerado um ano com atividade gripal alta/moderada.

Com base no PNVG e na informação recolhida pela Rede de Médicos-Sentinela, o estudo relativamente à efetividade da vacina antigripal envolveu 911 indivíduos, sendo

que 189 indivíduos referiam ter sido vacinados. No entanto apenas 102 pessoas foram vacinadas no período de 14 dias antes dos primeiros sintomas, o que corresponde a 11,2% do total da amostra. (Janeiro, 2013). No entanto este estudo não referia qualquer resultado relativamente à eficácia da vacina durante esta época.

Realizou-se um outro estudo descritivo transversal, em que através de chamadas telefónicas a uma amostra ECOS (Em Casa Observamos Saúde) foram realizados questionários. Esta amostra ECOS corresponde a 1068 Unidades de Alojamento em Portugal Continental em que o questionário foi realizado através de geração aleatória de números de telefone, quer fixos, quer móveis. Durante esta época gripal, segundo este estudo, a cobertura da vacinação correspondeu a 16,4% na população em geral, sendo que, nos grupos de risco atingiu os 43,4% e na população idosa os 30,9%. No total foram inquiridos 821 indivíduos com êxito, sendo que a taxa de resposta correspondeu a 76,9% (Insa, 2012). No entanto, neste estudo, a efetividade da vacina também não foi estudada.

Foi ainda utilizado um delineamento caso controlo de forma a estimar a efetividade da vacina durante este ano e tal foi possível com uma amostra de 273 casos de Síndrome gripal, sendo que desses, 134 correspondiam a casos de gripe confirmados laboratorialmente e 139 a controlos. Após ajuste da efetividade da vacina, o resultado estimado foi de 48,8% para a população no geral e 51,6% nos grupos alvo.

Tendo em conta os dados obtidos da época anterior, é possível verificar que durante este ano, ocorreu um decréscimo na efetividade da vacina antigripal (Machado, Nunes, Guiomar, & Pechirra, 2012).

### **3.1.5. 2012/2013**

O estudo da efetividade da vacina antigripal sazonal durante a época 2012/2013 foi realizado através de um delineamento caso-controlo, sendo que os doentes com Síndrome gripal foram selecionados através do médico de família que pertencia à Rede Médicos-Sentinela. Em análise foi escolhida uma população com 332 indivíduos, sendo que 152 correspondiam a casos e 183 a controlos. Dentro dos casos, após análise laboratorial, 42,1% correspondiam a vírus tipo B e 52,6% do tipo A (H1N1).

Relativamente à cobertura da vacina nos casos e controlos, uma vez mais, verificou-se que a percentagem de vacinação nos controlos é muito superior à dos casos sendo, 20,8% e 5,3%, respetivamente.

Quanto à estimativa da Efetividade da vacina ajustada, na população em geral, variou entre 44% para o vírus tipo A (H1N1) e 93% relativamente ao vírus tipo B (linhagem Yamagata) e quanto aos grupos alvo de vacinação, manteve-se uma maior efetividade relativamente ao vírus tipo B (linhagem Yamagata) com a estimativa de 92,9%. Como em outros estudos referentes a outras épocas gripais, este também tinha fatores de confundimento, tais como a presença de doenças crónicas e idades, dado que se tratou de um estudo que, para além de envolver os idosos, também envolvia todas as outras faixas etárias (Mo, 2013)

Durante este ano foi analisada também a cobertura da vacina em Portugal através de um estudo na amostra ECOS, na população portuguesa, com o intuito de perceber se houve alguma diferença significativa relativamente à cobertura da vacina no ano anterior, visto que 2012/2013 foi a primeira época de gripe em que a vacina trivalente ficou disponível gratuitamente em Centros de Saúde para a população idosa. Desde modo, verificou-se a ocorrência de um aumento significativo relativamente à adesão à vacina por parte dos idosos. Tal acontecimento não se verificava desde a época 2008/2009, sendo que, este ano foi o último a ter uma tendência crescente na adesão à administração da vacina antigripal (Nunes et al., 2014).

### **3.1.6. 2013/2014**

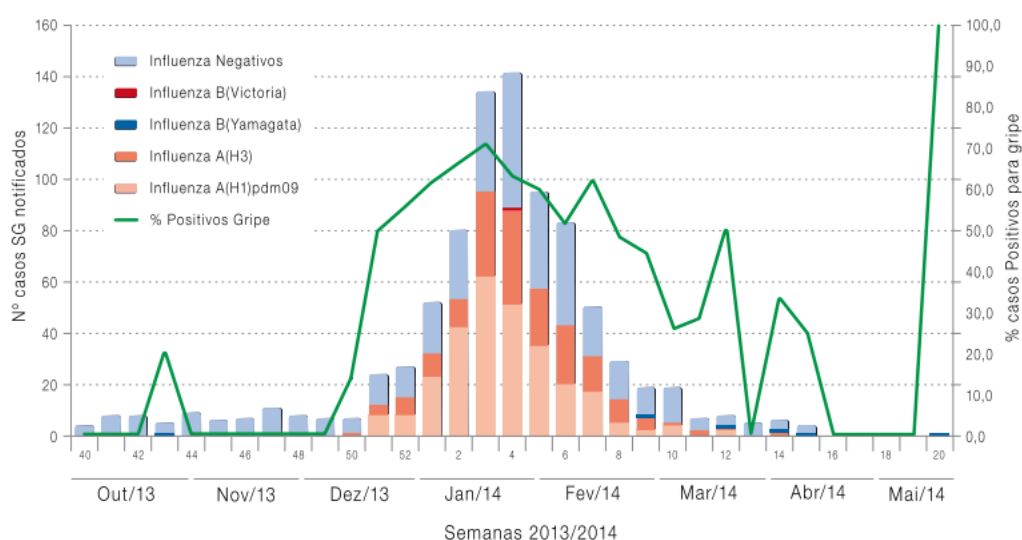
De acordo com o relatório do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge correspondente à época 2013/2014, durante este ano a tendência crescente da cobertura da vacina antigripal verificou-se uma vez mais, tal como tinha acontecido em 2012/2013. De acordo com um estudo epidemiológico, transversal, realizado por via telefónica a amostras de famílias ECOS, constatou-se que a cobertura da vacina na população portuguesa, em geral, correspondia a 17,1%, sendo que nos idosos foi de 49,9%. Deste modo verificou-se um aumento da cobertura da vacina tanto na população em geral como nos idosos, sendo que neste último ocorreu um aumento significativo, dado que o valor obtido na época passada correspondia a 44,9% (B. Nunes, M. Uva & T. Contreiras, 2015).

Relativamente ao número de casos positivos para o vírus da gripe, esta época apresentou uma atividade moderada, sendo que o vírus tipo A (H1) representou mais de 80% das amostras positivas recolhidas em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI's), sendo que, destes, mais de 72% tinham, pelo menos, uma doença crónica, o que agravou a situação destes indivíduos. No total, utilizou-se uma amostra de 949 indivíduos, sendo



que apenas 10,7% referiam estar vacinados, o que correspondia a 107 indivíduos. Por sua vez, nesses 107, realizou-se diagnóstico laboratorial da gripe, tendo como resultados 31 casos de gripe. No entanto, embora não existam artigos relativamente à efetividade da vacina durante este ano em concreto, podemos concluir que dentro da amostra utilizada, que correspondia a casos vacinados, a percentagem de doença correspondeu a cerca de 30%.

Quanto à notificação de casos de Síndrome gripal ao PNVG corresponderam a 1039, sendo que, os casos notificados semanalmente, tanto pela Rede de Médicos-Sentinela, como pelos Serviços de Urgência, Obstetrícia ou no âmbito do projeto EuroEVA encontram-se representados no gráfico da figura 8 (Janeiro, 2015).



**Figura 9:** Detecção semanal dos casos de gripe analisados por RT-PCR e sua classificação por tipo/subtipo durante a época 2013/2014 (Janeiro, 2015)

### 3.1.7. 2014/2015

Tal como demonstra o gráfico da figura 9 pode concluir-se que esta época gripal foi elevada comparativamente com a época de 2013/2014, sendo que, o mês de Janeiro foi, sem dúvida a altura com maior incidência do vírus (Pechirra & Guiomar, 2015).

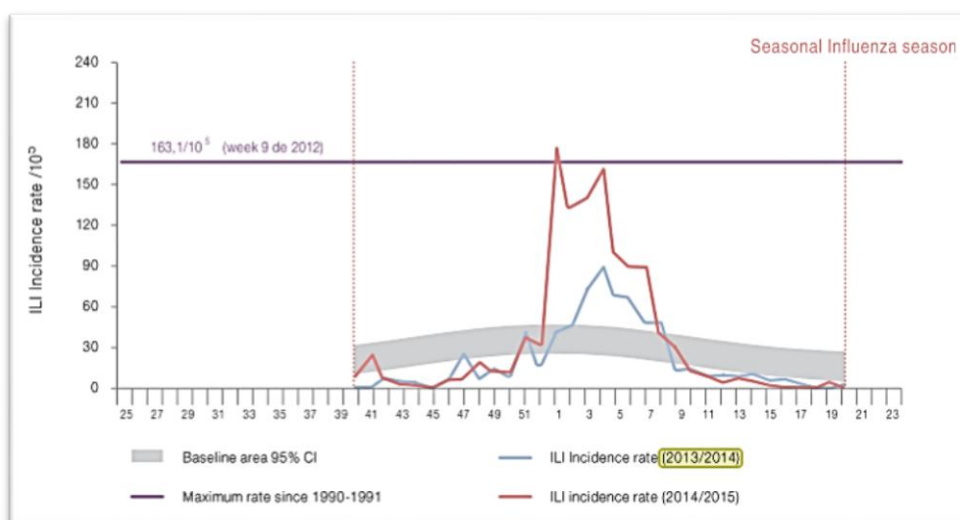
Segundo a Direção Geral de Saúde, em Janeiro, estimava-se que a cobertura da vacina nas pessoas com idades superiores ou iguais a 65 anos já tinha atingido a meta previamente estabelecida em anos anteriores de 60%. No entanto, por esta altura também a incidência da gripe já atingia 127,7 pessoas por cada 100 000 habitantes em Portugal, o que pode ser um indício de um período epidémico do vírus (Freitas, 2015).

Durante esta época gripal foi realizado um estudo caso-controlo teste negativo, onde os resultados das amostras analisadas foram comparadas entre Síndrome gripal positivo confirmado laboratorialmente (*ILI+* ou casos) e Síndrome gripal negativo também confirmado laboratorialmente (*ILI-* ou grupo controlo), de forma a que a eficácia da vacina antigripal sazonal fosse estimada na população em geral, abrangida pela Rede de Médicos-Sentinela. De um modo geral, em Portugal, obteve-se uma amostra com 249 utentes com Síndrome Gripal, sendo que, 147 correspondiam a casos e 102 a controlos negativos.

Após ajustamento dos resultados da eficácia da vacina devido a fatores de confundimento, tais como a idade, presença de pelo menos uma doença crónica e mês de infeção, a estimativa para a efetividade da vacina ajustada correspondeu a 63,4% para a população em geral e 65,0% no grupo alvo de vacinação, sendo que esta vacina ofereceu uma eficácia moderada/alta.

O vírus *Influenza* tipo B foi o maioritário em circulação, principalmente no início da época de gripe, sendo que na amostra do estudo representava 68%. No entanto o vírus tipo A (H3) e A (H1) também se encontravam em circulação, com 31% e 1%, respetivamente, na amostra utilizada.

Relativamente à cobertura da vacinação, verificou-se uma vez mais que, existiam mais controlos negativos do que casos vacinados na amostra em estudo, sendo que a percentagem correspondia a 30,7 e 11,0%, respetivamente. No entanto, não existe documentação relativamente à cobertura da vacinação nos idosos ou na população em geral, de forma a que não exista hipótese de comparação. (Pechirra & Guiomar, 2015).



**Figura 10:** Incidência do vírus *Influenza* em Portugal nas diferentes épocas gripais 2013/2014 e 2014/2015 (Pechirra & Guiomar, 2015)



#### 4. Conclusão

Em suma, é de salientar novamente a importância que a Rede Médicos-Sentinela e o PNVG têm na vigilância e epidemiologia do vírus *Influenza*, pois é devido a este Sistema que os dados relativos à cobertura e, essencialmente, à efetividade da vacinação antigripal são divulgados até à Organização Mundial de Saúde. Deste modo, com a colaboração de todas as entidades nos diferentes países, torna-se possível, o aumento da eficácia da vacina ao longo dos anos, como se pode verificar nos estudos apresentados.

Para além do aumento da efetividade da vacina antigripal, com o aumento da informação disponibilizada por parte de profissionais de saúde aos utentes e devido à iniciativa da Direção Geral de Saúde de 2012/2013, foi possível aumentar a cobertura da vacina na população em geral e, essencialmente, nos idosos. Esta faixa etária, serve de exemplo relativamente à cobertura da vacina, dado que, na época de 2011/2012 os idosos que administraram vacina correspondiam a 30,9%, sendo que em 2013/2014 já correspondiam a 49,9% e em 2014/2015 a 65%.

Deste modo, a meta proposta pela DGS relativamente à vacinação de 60% da população idosa foi atingida em 2014/2015 com tendência a aumentar no corrente ano.

Embora estudos menos recentes não demonstrem, na sua totalidade, resultados percentuais relativamente à efetividade ajustada da vacina nem relativamente à cobertura da mesma, é possível comparar algumas épocas e constatar que em 2011/2012 a efetividade da vacina ajustada na população em geral, embora tenha decrescido relativamente ao ano anterior, correspondia a 48,8%, e nos grupos alvo a 51,6%, sendo que na época 2014/2015 a eficácia da vacina ajustada correspondia a 63,4% na população em geral e 65% nos idosos.

Deste modo, tudo indica que ao longo dos anos, estes Sistemas Participativos tenham cada vez mais importância no desenvolvimento de uma vacina eficaz para o vírus *Influenza*, de forma a que, tanto a mortalidade como o número de hospitalizações provocadas pelo vírus tenham uma tendência decrescente.



## 5. Bibliografia

- B. Nunes, M. Uva, R. R., & T. Contreiras, C. D. (2015). Vacinação antigripal da população portuguesa na época 2013-2014 Estudo na amostra ECOS. *INSA, IP*.
- Belshe, R. B., Edwards, K. M., Vesikari, T., Black, S. V., Walker, R. E., Hultquist, M., ... Connor, E. M. (2007). Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *The New England Journal of Medicine*, 356(7), 685–696. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa065368>
- Biblioteca da OMS. (2010). Testes Rápidos para Diagnóstico da Influenza, 1–36.
- Cantarelli, P., Debin, M., Turbelin, C., Poletto, C., Blanchon, T., Falchi, A., ... Colizza, V. (2014). The representativeness of a European multi-center network for influenza-like-illness participatory surveillance. *BMC Public Health*, 14, 984. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-14-984>
- Carneiro, H. A., & Mylonakis, E. (2009). Google Trends: A Web- Based Tool for Real- Time Surveillance of Disease Outbreaks. *Clinical Infectious Diseases*, 49(10), 1557–1564. <http://doi.org/10.1086/630200>
- Cavaco, A., Manso, A., Rodrigues, F., Marques, J. G., & Marques, L. (2010). Recomendações sobre vacinas. *Sociedade Portuguesa de Pediatria*.
- Copeland, P., Romano, R., Zhang, T., Hecht, G., Zigmond, D., & Stefansen, C. (2013). Google Disease Trends: An update. *Nature*, 457(Cdc), 1012–1014. Retrieved from <http://research.google.com/pubs/archive/41763.pdf>
- DGS, D. G. D. S. (2015). Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2015/2016, 1–6.
- Direcção-Geral da Saúde. (2006). Recomendações para o uso de agentes antivirais no tratamento e profilaxia de infecções por vírus da gripe A(H5N1), 06, 1–6. Retrieved from <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/gah7-profissionais-de-saude-170206-recomendacoes-para-o-uso-de-agentes-antivirais-no-tratamento-e-profilaxia-de-infeccoes-por-virus-da-gripe-ah5n1.aspx>
- Diseases, I. (2006). A One-Size-Fits-All Flu Vaccine ? *Science*, 312(April), 380–382.
- Freitas, M. G. (2015). *Comunicado do Diretor-Geral da Saúde: Época de gripe 2014/2015. Direcção Geral da Saúde*. Retrieved from [www.dgs.pt/a-direccao-geral.../epoca-de-gripe-20142015-pdf2.aspx](http://www.dgs.pt/a-direccao-geral.../epoca-de-gripe-20142015-pdf2.aspx)
- G. Wells, Barbara, T. DiPiro, Joseph, L. Schwinghammer, Terry, V. DiPiro, C. (2015). *Pharmacotherapy Handbook* (Ninth).

George, F. (2006). Introdução ao estudo da gripe. *Ministério Da Saúde - Direcção-Geral Da Saúde*, V, 1–15.

GripeNet. (2015a). Diagnóstico. Retrieved September 10, 2015, from <http://www.gripenet.pt/pt/sobre-gripe/gripe/diagnostico/>

GripeNet. (2015b). Estrutura do vírus influenza. Retrieved September 10, 2015, from <http://www.gripenet.pt/pt/sobre-gripe/os-virus-da-gripe/estrutura-do-virus-influenza/>

GripeNet. (2015c). H5N1 – Gripe das Aves. Retrieved September 10, 2015, from <http://www.gripenet.pt/pt/sobre-gripe/os-virus-da-gripe/h5n1-gripe-das-aves/>

Guiomar, R., & Nunes, B. (2010). Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P.

Harper, S. a, Fukuda, K., Uyeki, T. M., Cox, N. J., & Bridges, C. B. (2005). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*, 54(RR-8), 1–40. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=jlh&AN=2009011329&site=ehost-live>

Harper, S., Fukuda, K., Uyeki, T., Cox, N., & Bridges, C. (2004). Prevention and control of influenza. *Mmwr*, 53, 1–63. Retrieved from [http://www.researchgate.net/publication/10753336\\_Prevention\\_and\\_control\\_of\\_influenza\\_Recommendations\\_of\\_the\\_Advisory\\_Committee\\_on\\_Immunization\\_Practices\\_\(ACIP\)/file/60b7d529dd54d69f72.pdf](http://www.researchgate.net/publication/10753336_Prevention_and_control_of_influenza_Recommendations_of_the_Advisory_Committee_on_Immunization_Practices_(ACIP)/file/60b7d529dd54d69f72.pdf)

Helft, M. (2008). Google Uses Searches to Track Flu's Spread. *The New York Times*, 1–5. Retrieved from [http://www.nytimes.com/2008/11/12/technology/internet/12flu.html?\\_r=1&th&emc=th&oref=slogin](http://www.nytimes.com/2008/11/12/technology/internet/12flu.html?_r=1&th&emc=th&oref=slogin)

Infarmed. (2015). Infomed. Retrieved September 24, 2015, from <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

Influenzanet. (2015). Retrieved October 4, 2015, from <http://www.influenzanet.eu/>

Insa. (2012). Vacinação antigripal da população portuguesa, em 2011-2012: cobertura e características do acto vacinal.

INSA. (2015). Notificação semanal e contínua de novos casos de doença. Retrieved October 15, 2015, from [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Unidades/UnInstrObser/Documents/IN\\_2015.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Unidades/UnInstrObser/Documents/IN_2015.pdf)

Janeiro, L. (2013). *Programa Nacional de Vigilância da Gripe 2011/2012*.

- Janeiro, L. (2015). *Programa Nacional de Vigilância da Gripe 2013/2014*.
- Karron, L. A. G. L. Z. S. S. J. O. J. S. B. K. R. B. R. A. (2015). Centers of disease Control and Prevention. Retrieved September 17, 2015, from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6430a3.htm>
- Kissling, E., Valenciano, M., Cohen, J. M., Oroszi, B., Barret, A.-S., Rizzo, C., ... Moren, A. (2011). I-MOVE Multi-Centre Case Control Study 2010-11: Overall and Stratified Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness in Europe. *PLoS ONE*, 6(11), e27622. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0027622>
- Kissling, E., Valenciano, M., Falcao, J., Larrauri, a., Widgren, K., Pitigoi, D., ... Moren, a. (2009). “I-MOVE” towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. *Euro Surveillance : Bulletin Europ??en Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14, 1–8.
- Kitler, M. E., Gavinio, P., & Lavanchy, D. (2002). Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine*, 20 Suppl 2(September 1952), S5–14. [http://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00121-4](http://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00121-4)
- Machado, A., Nunes, B., Guiomar, R., & Pechirra, P. (2012). EuroEVA, a componente portuguesa do Projeto I-MOVE.
- Maia, A. C., Furtado, C., & Guiomar, R. (2014). Suscetibilidade dos vírus da gripe aos antivirais inibidores da neuraminidase, 50(7), 7–10.
- Matias, C., & Marinho, J. (2010). EuroEva 2009: Efectividade da Vacina Antigripal em portugal, na época 2009-2010, 1.
- Meijer, A., Lackenby, A., Hungnes, O., Lina, B., van der Werf, S., Schweiger, B., ... Zambon, M. (2009). Oseltamivir-Resistant Influenza Virus A (H1N1), Europe, 2007–08 Season. *Emerging Infectious Diseases*, 15(4), 552–560. <http://doi.org/10.3201/eid1504.081280>
- Mo, R. E. S. U. (2012). Efetividade da vacina antigripal na época 2010-2011 em Portugal: resultados do projeto EuroEVA, 2, 271–284.
- Mo, R. E. S. U. (2013). Efetividade da vacina antigripal sazonal na época 2012-2013 em Portugal: resultados do projeto EuroEVA, 2(Gráfico 1), 271–284.
- Moura, H. (2015). Vacinação contra a gripe 2014-2015, 30–31.
- Nassar Junior, A. P., Mocelin, A. O., Nunes, A. L. B., & Brauer, L. (2010). Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009 Influenza A (H1N1) patients admitted to intensive care units during the 2009 pandemics: clinical features and. *Rev Bras Ter Intensiva*, 22(4), 333–338. Retrieved from [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2010000400004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000400004)nh[http://www.scielo.br/pdf/rbti/v22n4/en\\_04.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbti/v22n4/en_04.pdf)



Nunes, B., Uva, M. S., Roquette, R., Contreiras, T., Dias, C. M., Nacional, I., & Jorge, D. R. (2014). Vacinação antigripal da população portuguesa na época 2012-2013 Estudo na amostra ECOS.

Nunes, B., Viboud, C., Machado, A., Ringholz, C., Rebelo-de-Andrade, H., Nogueira, P., & Miller, M. (2011). Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS ONE*, 6(6). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0020661>

O que se fez em 2007. (n.d.).

OMS. (2014). Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. *Igarss 2014*, (1), 1–5. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

OMS. (2015a). FluNet Summary. Retrieved October 10, 2015, from [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/updates/summaryreport/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en/)

OMS. (2015b). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Retrieved October 4, 2015, from [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)

OMS. (2015c). Global Influenza virological Surveillance. Retrieved October 11, 2015, from [http://www.who.int/gho/epidemic\\_diseases/influenza/virological\\_surveillance/en/](http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/influenza/virological_surveillance/en/)

OMS. (2015d). Influenza Laboratory Surveillance Information by the GISRS. Retrieved October 10, 2015, from <http://gamapserv.who.int/gareports/Default.aspx?ReportNo=7>

Ortiz, J. R., Sotomayor, V., Uez, O. C., Oliva, O., Bettels, D., McCarron, M., ... Mounts, A. W. (2009). Strategy to Enhance Influenza Surveillance Worldwide1. *Emerging Infectious Diseases*, 15(8), 1271–1278. <http://doi.org/10.3201/eid1508.081422>

Paolotti, D., Carnahan, a., Colizza, V., Eames, K., Edmunds, J., Gomes, G., ... Vespignani, a. (2014). Web-based participatory surveillance of infectious diseases: The Influenzanet participatory surveillance experience. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(1), 17–21. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12477>

Pechirra, P., Gonçalves, P., Conde, P., Nunes, B., & Guiomar, R. (2012). Programa nacional de vigilância da gripe: Resultados da atividade gripal em Portugal na época 2010/2011. *Acta Medica Portuguesa*, 25(5), 277–287.

Pechirra, P., & Guiomar, R. (2015). Influenza effectiveness in Portugal 2014/2015.

Rodrigues, A. P., Silva, S., Batista, I., & Nunes, B. (2014). *Médicos-Sentinela: o que se fez em 2013*.

Ruiz, H. (2015). Surveillance and monitoring. Retrieved October 4, 2015, from [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/)

Santillana, M., Zhang, D. W., Althouse, B. M., & Ayers, J. W. (2014). What Can Digital Disease Detection Learn from (an External Revision to) Google Flu Trends? *American Journal of Preventive Medicine*, 47(3), 341–347. <http://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.05.020>

Uyeki, T. M., Prasad, R., Vukotich, C., Stebbins, S., Rinaldo, C. R., Ferng, Y.-H., ... Monto, A. S. (2009). Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(9), e89–e92. <http://doi.org/10.1086/597828>

Valenciano, M., Kissling, E., Cohen, J.-M., Oroszi, B., Barret, A.-S., Rizzo, C., ... Moren, A. (2011). Estimates of Pandemic Influenza Vaccine Effectiveness in Europe, 2009–2010: Results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) Multicentre Case-Control Study. *PLoS Medicine*, 8(1), e1000388. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000388>

Van Noort, S. P., Codeço, C. T., Koppeschaar, C. E., van Ranst, M., Paolotti, D., & Gomes, M. G. M. (2015). Ten-year performance of Influenzanet: ILI time series, risks, vaccine effects, and care-seeking behaviour. *Epidemics*, 13, 28–36. <http://doi.org/10.1016/j.epidem.2015.05.001>

Wheaton, A. G., Ferro, G. A., & Croft, J. B. (2015). School Start Times for Middle School and High School Students — United States , 2011 – 12 School Year, 64(30).



**CÓDIGO** ....«Médico»\_«Códigos»

**NOP ou Cartão de Utente:**

☐ Ausência/Sem ocorrências

☐ **Síndrome Gripal**

AVC



☐ Prescrição de anticoagulantes orais

## Diabetes Mellitus

☐ Hipertensão Arterial

CÓDIGO .....-“Médico”\_-“Códigos”

Data do preenchimento ..... 2015

Sem registos na semana de ..... a .....

Indique o motivo: .....

INFORMAÇÃO RELATIVA AO UTENTE

Data de nascimento ..... 2015

Sexo 

M

F

INFORMAÇÃO GERAL SOBRE O PROBLEMA

Data da ocorrência ..... 2015

◆ Data de início dos sinais ou sintomas para Síndrome Gripal

◆ Data do diagnóstico para a Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial, AVC, IAM

◆ Data de consulta para consulta de Prescrição de Hipococculante Oral

SINDROME GRIPAL

(Nova definição de caso, ECDC: *Atividade de 101 atividade de 10*)

Início súbito	S	N	I
Febre ou febrícula	S	N	I
Mal-estar, debilidade, prostração	S	N	I
Cefaleia	S	N	I
Mialgias, dores generalizadas	S	N	I
Tosse	S	N	I
Dor de garganta, inflamação da mucosa nasal e faríngea, sem sinais respiratórios relevantes	S	N	I
Dificuldade respiratória	S	N	I
Calafrios/arrepios	S	N	I
Teve contacto com doente com gripe?	S	N	I
Foi enviado exudado nasofaríngeo?	S	N	I
Foi vacinado contra a gripe sazonal?	S	N	I
Está grávida?	S	N	N/A
Vai ser prescrito antiviral?	S	N	I
Sofre de alguma doença crónica?	S	N	I

Especifique .....

AVC

(apenas os casos diagnosticados em 2015)

EAM

PRESCRIÇÃO DE HIPOCOCCULANTE ORAL (apenas prescrições “de novo”)

Hipococculante oral prescrito (princípio ativo)

.....

Situação clínica que levou à prescrição

.....

Iniciativa da prescrição:

Minha  De Outro  Quem? .....

DIABETES MELLITUS (apenas os casos diagnosticados em 2015)

Tipo 2

Tratamento inicial prescrito

(Indique o princípio ativo. Refira também as medidas não farmacológicas recomendadas)

.....

Iniciativa da prescrição:

Minha  De Outro  Quem? .....

Manteve a terapêutica inicial? Sim  Não

(apenas para as situações em que a prescrição inicial foi da iniciativa de outro)

Tipo 1  Outro tipo

Gestacional  Desconhecido

HIPERTENSÃO ARTERIAL (apenas os casos diagnosticados em 2015)

Tratamento inicial prescrito

(Indique o princípio ativo. Refira também as medidas não farmacológicas recomendadas)

.....

Iniciativa da prescrição:

Minha  De Outro  Quem? .....

Manteve a terapêutica inicial? Sim  Não

(apenas para as situações em que a prescrição inicial foi da iniciativa de outro)